

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s lenvatinibom ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

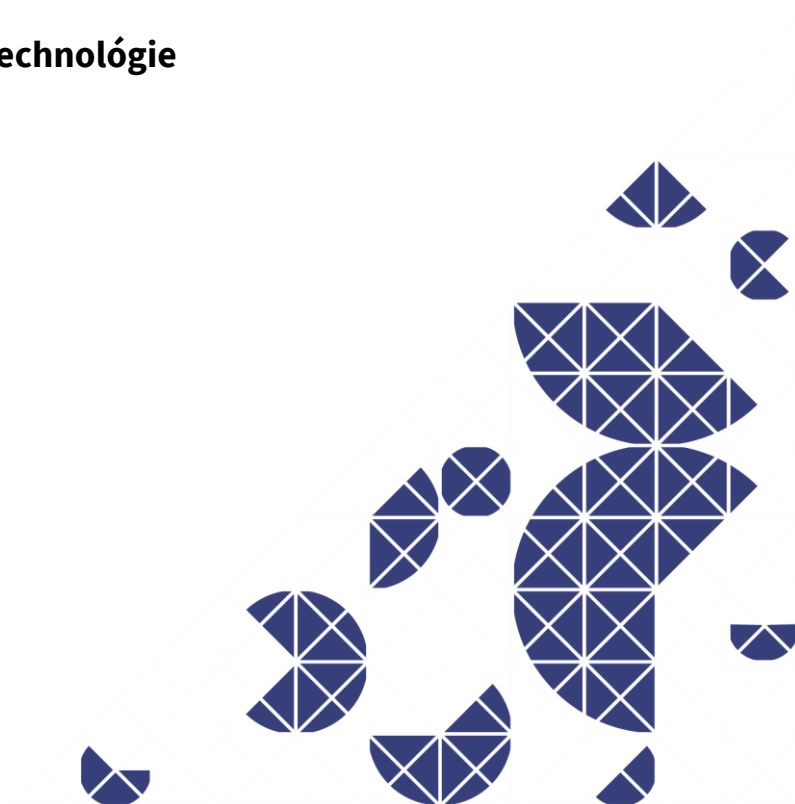
Číslo žiadosti:
38880

ATC skupina:
L01FF02

ŠÚKL kód:
0975C

Publikované dňa:
07.10.2026

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 rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Keytruda v indikácii prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek, **nakoľko nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti** ([REDACTED]) podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Pokročilý karcinóm z renálnych buniek (RCC, z angl. Renal Cell Carcinoma) je malígne ochorenie s negatívnym dopadom na fyzické aj psychické zdravie pacientov. RCC tvorí približne 80 – 85 % prípadov z celkového počtu karcinómov obličky, pričom najčastejším typom (75 – 85 % z RCC) je svetlobunkový RCC (ccRCC, z angl. Clear Cell Renal Cell Carcinoma). Ostatné typy sa súhrnne označujú ako nesvetlobunkové (non-ccRCC; z angl. Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma). Pokročilá forma RCC zahŕňa lokálne pokročilé štádium ochorenia, ktoré nie je liečiteľné lokálnou terapiou, a metastatické štádium ochorenia. Príznaky RCC sú často nešpecifické, lokálne sa objavujú až pri prerastaní nádoru do okolitých štruktúr. Pokročilá forma RCC je ťažko vyliečiteľná, vo väčšine prípadov je cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života pacientov v čo najlepšej kvalite. V čase podania kompletnej žiadosti bola na Slovensku pre pacientov s pokročilým RCC v prvej línii liečby dostupná monoterapia inhibítormi tyrozínkinázy receptora vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGFR-TKI; z angl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor), a to najmä sunitinibom (SUN) a pazopanibom (PAZ).
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PEM + LEN** = pembrolizumab + lenvatinib
Liek Keytruda nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. Orphan Status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **SUN** = sunitinib
 - **PAZ** = pazopanib

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Kombinácia PEM + LEN preukázala prínos v prvej línii liečby dospelých pacientov s pokročilým RCC v porovnaní s komparátorom SUN.** Prínos bol preukázaný na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie KEYNOTE-581, ktorá porovnávala liečbu intervenciou PEM + LEN voči komparátoru SUN. Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s ccRCC a Karnofského výkonnostným stavom ≥ 70 . **Za preukázaný považujeme aj prínos PEM + LEN voči komparátoru PAZ, a to na základe štúdie COMPARZ, ktorá preukázala non-inferioritu PAZ voči SUN. Veľkosť prínosu PEM + LEN voči PAZ je spojená s neistotou.** Nižšie uvedené ukazovatele boli vyhodnotené nezávislým hodnotením, pokiaľ nie je uvedené inak.
- **Celkové prežívanie (OS; z angl. Overall Survival):** medián OS v ramene PEM + LEN bol 53,7 mesiaca (95 % interval spoľahlivosti (CI; z angl. Confidence Interval) 48,7 – nevyhodnotiteľná horná hranica (NE; z angl. Not Evaluated)) a 54,3 (40,9 – NE) mesiaca v ramene SUN. Pomer rizík (**HR**; z angl. Hazard Ratio) pre OS bol **0,79** (95 % CI: 0,63 – 0,99; $p = 0,0424$). 4-ročná miera prežívania bola 55,9 % v ramene PEM + LEN a 52,5 % v ramene SUN. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 49,8 mesiaca v ramene PEM + LEN a 49,4 mesiaca v ramene SUN.
- **Prežívanie bez progresie (PFS; z angl. Progression-Free Survival):** medián PFS bol v ramene PEM + LEN 23,9 (95 % CI: 20,8 – 27,7) mesiaca a v ramene SUN 9,2 (95 % CI: 6,0 – 11,0) mesiaca. **HR bol 0,47** (95 % CI: 0,38 – 0,57; $p < 0,001$). 4-ročná miera PFS bola 24,5 % v ramene PEM + LEN a 13,1 % v ramene SUN. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 39,2 mesiaca v ramene PEM + LEN a 20,6 mesiaca v ramene SUN.

- DR nepredložil priame alebo nepriame porovnanie PEM + LEN s komparátorom PAZ, predpokladá však podobnú klinickú účinnosť komparátorov SUN a PAZ. **Podobnú klinickú účinnosť komparátorov a prínos PEM + LEN voči PAZ akceptujeme s neistotou na základe výsledkov štúdie COMPARZ, ktorá preukázala non-inferioritu PAZ voči SUN v PFS (HR 1,05; 95 % CI: 0,90 – 1,22). OS bolo podobné medzi ramenami SUN a PAZ (HR 0,91; 95 % CI: 0,76 – 1,08).** Nakoľko však bola štúdia COMPARZ dizajnovaná na preukázanie non-inferiority PAZ voči SUN, nie je možné vylúčiť lepšiu účinnosť PAZ oproti SUN. Prínos PEM + LEN voči PAZ môže byť teda nižší ako prínos PEM + LEN voči SUN. Veľkosť prínosu PEM + LEN voči PAZ je preto spojená s neistotou.
- **Kvalita života:** prínos PEM + LEN voči SUN a PAZ v kvalite života nebol preukázaný. Priemerný rozdiel medzi ramenami PEM + LEN a SUN v zmene skóre oproti východiskovej hodnote bol nasledovný:
 - podľa dotazníka kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí a 3 úrovni odpovedí (**EQ-5D-3L**; z angl. The EuroQol five-dimensions three-levels): **2 body** (95 % CI: 0 – 5, p = 0,065) v prospech ramena PEM + LEN;
 - podľa EQ-5D dotazníka s vizuálnou analógovou stupnicou (**EQ-5D-VAS**; z angl. EQ-5D-Visual Analogue Scale): **1,68 bodu** (95 % CI: -0,57 – 3,94; p = 0,14) v prospech ramena PEM + LEN;
 - a podľa dotazníka funkčného hodnotenia indexu onkologickej liečby pri rakovine obličiek (**FKSI-DRS**; z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Index-Disease-Related Symptoms): **0,44 bodu** (95 % CI: -1,11 – 2,00; p = 0,58) v prospech ramena PEM + LEN.

Komparatívne výsledky kvality života PEM + LEN voči PAZ nie sú dostupné.

- **Bezpečnosť:** terapeutický režim PEM + LEN je spojený s vyšším výskytom všetkých pozorovaných kategórií nežiaducich udalostí (AEs; z angl. Adverse Events) v porovnaní s ramenom SUN:
 - závažné AEs vyskytujúce sa počas liečby (**STEAES**; z angl. Serious Treatment Emergent Adverse Events): PEM + LEN 55,1 % pacientov vs. SUN 35,9 % pacientov;
 - závažné AEs vyskytujúce sa počas liečby, ktoré boli vyšetrujúcim lekárom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (**STR-TEAEs**; z angl. Serious Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events): PEM + LEN 36,1 % pacientov vs. SUN 15,6 % pacientov;
 - nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (**TEAEs**; z angl. Treatment Emergent Adverse Events) stupňa ≥ 3 : PEM + LEN 84,9 % pacientov vs. SUN 74,7 % pacientov;
 - nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, ktoré boli vyšetrujúcim lekárom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (**TR-TEAEs**; z angl. Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events) stupňa ≥ 3 : PEM + LEN 74,1 % pacientov vs. SUN 60,3 % pacientov;
 - **fatálne TEAEs**: PEM + LEN 4,5 % pacientov vs. SUN 3,5 % pacientov;
 - **fatálne TR-TEAEs**: PEM + LEN 1,1 % pacientov vs. SUN 0,3 % pacientov;
 - TEAEs vedúce k **ukončeniu liečby**: PEM + LEN 43,8 % pacientov vs. SUN 16,8 % pacientov;
 - TR-TEAEs vedúce k **ukončeniu liečby**: PEM + LEN 36,4 % pacientov vs. SUN 11,2 % pacientov.

Komparatívne výsledky bezpečnosti PEM + LEN voči PAZ nie sú dostupné. Na základe výsledkov bezpečnosti zo štúdie COMPARZ považujeme pre potreby aktuálneho hodnotenia bezpečnostný profil PAZ za podobný SUN. Výskyt AEs 3. a 4. stupňa bol v štúdii COMPARZ v oboch ramenách podobný (73 % pacientov v ramene so SUN a 74 % pacientov v ramene s PAZ). Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu, bol nižší v ramene so SUN (20 % v ramene so SUN a 24 % v ramene s PAZ).

- **Limitáciou štúdie KEYNOTE-581** je otvorený dizajn, nevyrovnané zastúpenie následnej liečby medzi ramenami, nízke zastúpenie pacientov so zlou prognózou podľa prognostického systému, resp. modelu Memorial Sloan-Kettering Cancer centra (MSKCC; z angl. Memorial Sloan Kettering Cancer Center), informatívne cenzurovanie PFS, [REDACTED], neistá zrelosť výsledkov OS a rozdielna dĺžka podávania porovnávaných liečebných režimov (dlhšie podávanie v ramene PEM + LEN), ktorá mohla potenciálne ovplyvniť vyhodnotenie bezpečnosti. Klinická štúdia KEYNOTE-581 zahŕňala iba pacientov s ccRCC a Karnofského výkonnostným stavom ≥ 70 , resp. s ECOG 0 – 1. Prínos u pacientov s non-ccRCC a u pacientov v horšom výkonnostnom stave tak nebol preukázaný. Na úrovni prenositeľnosti na podmienky slovenskej klinickej praxe vytvára istú mieru

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	7
Časový priebeh hodnotenia	9
Informácie o dokumente	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	14
2.4. Metodické limitácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.3. Opis intervencie (B0001)	22
3.4. Registrácia technológie (A0020)	22
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	22
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	23
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	24
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	25
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	27
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	27
4.2. Výsledky účinnosti	32
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	37
4.4. Výsledky bezpečnosti	38
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	46
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	46
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	56
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	58
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	59
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	59
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	60
7.1. Etická analýza	60
7.2. Organizačné aspekty	61
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	62
7.4. Právne aspekty	63
8. Zdroje	64
9. Apendix	67
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	67
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	67
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	78
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Klinická klasifikácia RCC podľa systému TNM v súlade s UICC	17
Tabuľka 3: Rozdelenie štádií RCC podľa UICC	17
Tabuľka 4: Prognostické faktory podľa MSKCC	18
Tabuľka 5: Prognostické faktory podľa IMDC	18

Tabuľka 6: Zastúpenie liečiv v 1. línii liečby pokročilého RCC na Slovensku z hodnotenia č. 80 podľa príslušného DR	21
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	27
Tabuľka 8: Hlavné inklúzne a exklúzne kritériá štúdie KEYNOTE-581	30
Tabuľka 9: Výsledky OS zo štúdie KEYNOTE-581 v ITT populácii, DCO 07/2022	32
Tabuľka 10: Výsledky PFS zo štúdie KEYNOTE-581 v ITT populácii, DCO 07/2022.....	34
Tabuľka 11: Štatistická zhoda podľa AIC a BIC v ramene PEM + LEN	49
Tabuľka 12: Štatistická zhoda podľa AIC a BIC v ramene SUN	50
Tabuľka 13: Zastúpenie následnej liečby podľa NIHO.....	55
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	57
Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	58

Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus liečby pokročilého ccRCC v prvej línii podľa ESMO 2024	20
Obrázok 2: Algoritmus liečby pokročilého ccRCC v prvej línii podľa ESMO 2019	21
Obrázok 3: Vstupné charakteristiky ITT populácie štúdie KEYNOTE-581	31
Obrázok 4: Kaplan-Meierove krivky OS zo štúdie KEYNOTE-581 v populácii ITT, DCO 07/2022	33
Obrázok 5: Kaplan-Meierove krivky OS v podskupinách podľa MSKCC prognostickej skupiny zo štúdie KEYNOTE-581, DCO 07/2022	33
Obrázok 6: Kaplan-Meierove krivky PFS zo štúdie KEYNOTE-581 v populácii ITT, DCO 07/2022	34
Obrázok 7: Kaplan-Meierove krivky PFS v podskupinách podľa MSKCC prognostickej skupiny zo štúdie KEYNOTE-581, DCO 07/2022.....	35
Obrázok 8: Zmena v kvalite života od východiskových hodnôt podľa dotazníkov FKSI-DRS a EQ-5D-3L, DCO 03/2021	36
Obrázok 9: Čas do prvého zhoršenia (TFD; z angl. Time to First Deterioration) kvality života podľa dotazníkov FKSI-DRS a EQ-5D-3L, DCO 03/2021.....	36
Obrázok 10: TEAEs, ktoré sa vyskytli u ≥ 20 % pacientov aspoň v jednom ramene, SAS, DCO 07/2022	38
Obrázok 11: Sumár TEAEs, SAS, DCO 07/2022	39
Obrázok 12: Sumár TR-TEAEs, SAS, DCO 07/2022	40
Obrázok 13: Schéma PSM predloženého DR	47
Obrázok 14: Extrapolácie OS v ramene PEM + LEN a v ramene SUN v scenári DR a v scenári NIHO	50

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
AC	Hodnotiaca komisia anglického Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. Appraisal Committee)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Inovatívna liečba (z angl. . Advanced Therapy Medicinal Product)
BEV	Bevacizumab
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesovo informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)
BIM	Model dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Model)
BMI	Index telesnej hmotnosti (z angl. z angl. Body Mass Index)
ccRCC	Svetlobunkový typ karcinómu z renálnych buniek (z angl. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
CDA	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. Canada's Drug Agency)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CT/MRI	Počítačová tomografia/magnetická rezonancia (z angl. Computed Tomography/ Magnetic Resonance Imaging)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DCO	Zber dát (z angl. Data Cut-Off)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (z angl. Deoxyribonucleic Acid)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina anglického Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG - PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Dotazník vytvorený Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny zameraný na hodnotenie kvality života prostredníctvom 30 otázok (z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30)
EQ-5D-3L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions three-levels)
EQ-5D-VAS	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí s vizuálnou analógovou stupnicou (z angl. EQ-5D – Visual Analogue Scale)
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)
EVE	Everolimus
FA	Finálna analýza (z angl. Final Analysis)
FAS	Celková populácia pre analýzu (z angl. Full Analysis Set)
FDA	Americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
FGFR	Receptor fibroblastového rastového faktora (z angl. Fibroblast Growth Factor Receptor)
FKSI-DRS	Dotazník funkčného hodnotenia indexu onkologickej liečby pri rakovine obličiek (z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Index-Disease-Related Symptoms)
HDP	Hrubý domáci produkt
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 checkpointov (z angl. Inhibitor of Immune Checkpoints)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IMDC	Prognostický systém Konzorcia medzinárodnej databázy metastatického karcinómu z obličkových buniek (z angl. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)
IO	Indikačné obmedzenie

IPI	Ipilimumab
IQR	Medzikvartilové rozpätie (z angl. Interquartile Range)
IIR	Nezávislé vyhodnotenie zobrazovacích vyšetrení (z angl. Independant Imaging Review)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
IxRS	Systém interaktívnej hlasovej/webovej odpovede (z angl. Interactive Voice/ Web Response System)
KAB	Kabozantinib
KM	Kaplan-Meier
LEN	Lenvatinib
MCBS	Škála rozsahu klinického prínosu (z angl. Magnitude of Clinical Benefit Scale)
MCID	Minimálna klinicky významná zmena (z angl. Minimally Clinically Important Change)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MedDRA	Slovník medicínskej terminológie pre regulačné činnosti (z angl. The Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimálny významný rozdiel (z angl. Minimally Important Difference)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MSKCC	Prognostický systém Memorial Sloan-Kettering Cancer centra (z angl. Memorial Sloan Kettering Cancer Center)
mTORi	Inhibitor cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (z angl. mammalian Target Of Rapamycin inhibitor)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	Americký Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NE	Nevyhodnotiteľné (z angl. Not Evaluated)
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
NIV	Nivolumab
non-ccRCC	Nesvetlobunkový typ karcinómu z renálnych buniek (z angl. Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
NOR	Národný onkologický register
npRCC	Nepapilárna forma karcinómu z renálnych buniek (z angl. Non - Papillary Renal Cell Carcinoma)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
PAZ	Pazopanib
PD	Zdravotný stav progresívneho ochorenia (z angl. Progressed Disease)
PD1	Receptor programovanej bunkovej smrti (z angl. Programmed Cell Death - 1)
PD-L1/L2	Ligandy receptora programovanej bunkovej smrti (z angl. Programmed Death – Ligand 1 / Ligand 2)
PEM	Pembrolizumab
PF	Zdravotný stav bez progresie (z angl. Progression-Free)
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
pRCC	Papilárna forma karcinómu z renálnych buniek (z angl. Papillary Renal Cell Carcinoma)
PRO	Pacientami reportovaný ukazovateľ (z angl. Patient-Reported Outcome)
PSM	Model rozdeleného prežívania (z angl. Partitioned Survival Model)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCC	Karcinóm z renálnych buniek (z angl. Renal Cell Carcinoma)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RDI	Relatívna intenzita dávky (z angl. Relative Dose Intensity)
RECIST	Kritériá na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RET	Receptor neurotrofického faktoru odvodeného od gliových buniek (z angl. Rearranged During Transfection)
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)
SAP	Plán štatistickej analýzy (z angl. Statistical Analysis Plan)
SAS	Populácia pre analýzu bezpečnosti (z angl. Safety Analysis Set)
SOR	Sorafenib
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
STEAES	Závažné nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Serious Treatment-Emergent Adverse Events)

STR-TEAEs	Závažné nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, ktoré boli vyšetrujúcim lekárom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (z angl. Serious Treatment Related Treatment-Emergent Adverse Events)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
SUN	Sunitinib
ŠDTP	Štandardné diagnostické a terapeutické postupy
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAEs	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-Emergent Adverse Events)
TEM	Temzirolimus
TFD	Čas do prvého zhoršenia (z angl. Time to First Deterioration)
TIV	Tivozanib
TNM	Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (z angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis)
TR-TEAEs	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, ktoré boli vyšetrujúcim lekárom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment Related Treatment-Emergent Adverse Events)
TTD	Zotrvanie na liečbe (z angl. Time To Treatment Discontinuation)
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. The Union for International Cancer Control)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VEGFR	Receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (z angl. Vesicular Endothelial Growth Factor Receptor)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	22.01.2026
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	24.04.2026 - 21.05.2026 (23.04.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 21.05.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	07.10.2026
Celkové trvanie hodnotenia	231 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Erika Szomolaiová
Mgr. Alena Kász Černáčková, PhD.
Ing. Milan Piroš, PhD.

Rola autorov: ES je prvou autorkou hodnotenia; AKČ viedla medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); MP viedol ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník: Prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.

Pacientske organizácie: NIE RAKOVINE, o. z.: Ing. Jana Pifflová Španková

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Szomolaiová E., Kász Černáčková A., Piroš M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s lenvatinibom ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek. Štandardné hodnotenie lieku číslo L229; 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. Splňa 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 obličky okrem obličkovej panvičky. • MKCH-10¹: C64. Populácia podľa EMA²: • Keytruda v kombinácii s lenvatinibom je indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba je v kombinácii s lenvatinibom indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých, maximálne 35 cyklov pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne alebo 18 cyklov pembrolizumabu v dávke 400 mg každých 6 týždňov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (Intervention)	
	Pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom • Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na PD1 receptor (receptor programovanej bunkovej smrti; z angl. Programmed Cell Death-1) T-lymfocytov a blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2 (ligandy receptora programovanej bunkovej smrti; z angl. Programmed Death-Ligand 1, Ligand 2) na povrchu nádorových buniek, čím má obnovovať protinádorovú imunitnú odpoveď T-lymfocytov. Odporúčaná dávka u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. DR predpokladá podávanie maximálne po dobu 35 cyklov v prípade 200 mg dávkovacej schémy a maximálne po dobu 18 cyklov v prípade 400 mg dávkovacej schémy. V liečbe PEM sa má pokračovať do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo počas maximálneho trvania liečby špecifikovanej pre PEM. • Lenvatinib (LEN) je inhibítor tyrozínkinázových receptorov, ktorý selektívne inhibuje kinázovú aktivitu niektorých receptorov napr. VEGFR (receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora; z angl. Vesicular Endothelial Growth Factor Receptor), FGFR (receptor

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

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

	fibroblastového rastového faktora; z angl. Fibroblast Growth Factor Receptor) a RET (receptor neurotrofického faktoru odvodeného od gliových buniek; z angl. Rearranged During Transfection) v nádorových bunkách. Blokovanie tyrozínkinázových receptorov súvisiacich s proangiogénnymi a onkogénnymi dráhami má viesť k protinádorovej aktivite a usmrteniu nádorových buniek. LEN sa podáva perorálne vo forme tvrdých kapsúl. Odporúčaná denná dávka LEN v rámci kombinovaného režimu s PEM je 20 mg raz denne. V liečbe LEN sa má pokračovať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
Komparátor (Comparator)	
	Sunitinib (SUN) Pazopanib (PAZ)
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. Progression-Free Survival; prežívanie bez progresie) 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	Farmako-ekonomický 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 pocítované 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).
- NIHO hodnotenie č. 80, L178A a L181A.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁵, CDA⁶).

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

⁴ ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.

⁵ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

⁶ CDA z angl. Canada's Drug Agency.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 11.3.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 11.3.2026 oslovení zástupcovia Slovenskej onkologickej spoločnosti. Do hodnotenia sa zapojil jeden klinický odborník, ktorého vstup je súčasťou appendixu hodnotenia.

Pacientska organizácia Liga proti rakovine bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 11.3.2026. Oslovená patientska organizácia sa do hodnotenia nezapojila. Z vlastnej iniciatívy, bez oslovenia zo strany NIHO, sa do hodnotenia zapojila patientska organizácia NIE RAKOVINE, ktorej vstup je súčasťou appendixu hodnotenia.

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, patientskych organizácií 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 [2, 3]

Zhubný nádor obličiek je závažné malígne ochorenie, najčastejšie vznikajúce v parenchýme kôry obličiek. V roku 2022 predstavoval celosvetovo 14. najčastejší typ zhubného nádorového ochorenia [4].

Karcinóm z renálnych buniek (RCC; z angl. Renal Cell Carcinoma) tvorí približne 80 – 85 % prípadov karcinómu obličky. RCC postihuje mužov asi dvakrát častejšie ako ženy a vyskytuje sa prevažne medzi 60. – 80. rokom života. RCC sa z histologického hľadiska rozdeľuje na viacero podskupín, ktoré sa líšia svojím pôvodom a biologickým správaním. Najčastejším typom (75 – 85 % z RCC) je svetlobunkový RCC (ccRCC; z angl. Clear Cell Renal Cell Carcinoma). Zvyšné typy sú súhrnne označované ako nesvetlobunkové (non-ccRCC; z angl. Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma), pričom sa jedná najmä o papilárny a chromofóbny RCC.

Podľa definície Európskej liekovej agentúry (EMA; z angl. European Medicines Agency) pokročilá forma RCC zahŕňa lokálne pokročilé štádium ochorenia, ktoré nie je liečiteľné lokálnou terapiou (chirurgický zákrok alebo radiačná terapia), ako aj metastatické štádium ochorenia [5]. RCC sa delí podľa veľkosti nádoru a jeho rozšírenia (systém klasifikácie TNM⁷; z angl. Tumour, Node, Metastasis) na 4 štádiá ochorenia. V štádiách I a II je karcinóm lokálny, limitovaný na obličku. V štádiu III sa karcinóm šíri mimo obličky (do vén alebo perinefritického tkaniva), môže zasahovať okolité lymfatické uzliny, ale nezasahuje za Gerotovu fasciu (tenká väzivová blana obaľujúca obličku) ani nevytvára vzdialené metastázy. V štádiu IV karcinóm vytvára vzdialené metastázy alebo sa šíri za Gerotovu fasciu. Klasifikáciu RCC podľa Únie pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (UICC; z angl. The Union for International Cancer Control) a TNM klasifikáciu znázorňujú Tabuľka 2 a Tabuľka 3 [6].

⁷ Tumour, Node and Metastasis (TNM) staging system – systém na určenie štádia nádorového ochorenia na základe veľkosti nádoru (T), rozšírenia do okolitých lymfatických uzlín (N) a rozšírenia do vzdialených častí tela – metastáz (M)

Tabuľka 2: Klinická klasifikácia RCC podľa systému TNM v súlade s UICC

Veľkosť nádoru (T)	Postihnutie lymfatických uzlín (N)	Prítomnosť vzdialených metastáz (M)
TX: primárny nádor nie je možné zhodnotiť	NX: regionálne lymfatické uzliny nemožno posúdiť	M0: žiadna vzdialená metastáza
T0: žiadny dôkaz primárneho nádoru	N0: žiadne metastázy v reg. lymf. uzlinách	M1: prítomnosť vzdialenej metastázy
T1: nádor s maximálnym rozmerom ≤ 7 cm, obmedzený na obličku	N1: metastázy v reg. lymf. uzlinách	-
T1a: nádor s rozmerom ≤ 4 cm	-	-
T1b: nádor s rozmerom > 4 cm a ≤ 7 cm	-	-
T2: nádor s rozmerom > 7 cm, obmedzený na obličku	-	-
T2a: nádor veľkosti > 7 cm, ale ≤ 10 cm	-	-
T2b: nádor veľkosti > 10 cm, obmedzený na obličku	-	-
T3: nádor zasahuje do hlavných žíl alebo perinefrických tkanív, ale nie do ipsilaterálnej nadobličky a nepresahuje Gerotovu fasciu	-	-
T3a: nádor výrazne zasahuje do oblič. žily alebo jej segmentu (svalu) alebo nádor zasahuje do perirenálneho a/alebo renálneho (peripelvického) tuku, ale nie za Gerotovu fasciu	-	-
T3b: nádor zasahuje do dutej žily pod bránicou	-	-
T3c: nádor zasahuje do dutej žily nad bránicou alebo zasahuje do steny dutej žily	-	-
T4: nádor zasahuje mimo Gerotovu fasciu (vrátane priľahlého rozšírenia do ipsilaterálnej nadobličky)	-	-

Zdroj: [6]; prevzaté z: [2]

Tabuľka 3: Rozdelenie štádií RCC podľa UICC

Štádium	Veľkosť nádoru (T)	Postihnutie lymfatických uzlín (N)	Prítomnosť vzdialených metastáz (M)
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	Akékolvek N	M0
	Akékolvek T	Akékolvek N	M1

T – veľkosť nádoru, vyššie číslo pre väčšie nádory. N0 – regionálne lymfatické uzliny bez metastáz, N1 – prítomnosť metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách. M0 – bez vzdialených metastáz, M1 – prítomnosť vzdialených metastáz

Zdroj: [6]; prevzaté z: [2]

Americký Národný onkologický inštitút (NCI; z angl. National Cancer Institute) na základe dát z rokov 2013 – 2022 uvádza, že väčšina pacientov (približne 68 %) je diagnostikovaných v štádiu I a II (ochorenie lokalizované na obličku), približne u 15 % pacientov je v čase diagnózy ochorenie regionálne (t. j. zasahuje do regionálnych lymfatických uzlín) a u približne 13 % pacientov sú v čase diagnózy prítomné metastázy. U zvyšných pacientov nie je štádium ochorenia známe [7].

Pokročilý RCC je ťažko vyliečiteľné ochorenie, vo väčšine prípadov je preto cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite. Prirodzený priebeh ochorenia pacientov s pokročilým alebo metastatickým RCC sa môže medzi jednotlivcami značne líšiť. Prežívanie sa pohybuje od niekoľkých mesiacov až po niekoľko rokov, v závislosti od klinických, histopatologických, laboratórnych a rádiografických charakteristík ochorenia.

Rizikové faktory ochorenia [2]

Etiológia RCC nie je v súčasnosti detailne známa, predpokladá sa však, že k vzniku ochorenia prispievajú viaceré faktory. Rizikové faktory môžu byť endogénne, exogénne alebo familiárne.

Najvýznamnejšími rizikovými faktormi RCC sú fajčenie, obezita a hypertenzia. Fajčenie je asociované s pokročilejším štádiom ochorenia v čase diagnózy. Zvýšenému riziku vzniku RCC sú tiež vystavení obézni pacienti, pričom kvantitatívne zvýšenie rizika RCC bolo zaznamenané pri vzostupe indexu telesnej hmotnosti (BMI; z angl. Body Mass Index) o viac ako 5 kg/m².

Rizikovými skupinami sú tiež pacienti s renálnou insuficienciou (najmä v terminálnom štádiu, u dialyzovaných pacientov so získaným polycystickým ochorením obličiek sa odhaduje 30-krát vyššie riziko RCC než vo všeobecnej populácii), a taktiež pacienti s chronickým ochorením obličiek, ktorí nie sú závislí na dialýze.

Medzi pracovné alebo environmentálne riziká sa radí expozícia toxickým zlúčeninám, ako sú napr. kadmium a azbest.

Približne 2 – 3 % všetkých RCC sú dedičného charakteru. Popísané sú viaceré syndrómy s rôznym genetickým základom, pričom najčastejším je Hippel-Lindauova choroba.

Nakoľko sa prirodzený priebeh ochorenia môže interindividuálne do značnej miery líšiť, boli vytvorené rôzne multifaktoriálne prognostické modely na zhodnotenie individuálneho rizika pacienta a presnejšie predpovedanie liečebných výsledkov/optimálnu selekciu liečby. U pacientov s metastatickým ochorením boli identifikované viaceré klinické parametre, ktoré sú asociované s prognózou, a ktoré boli integrované do týchto systémov. Medzi najčastejšie používané prognostické systémy patrí model Memorial Sloan-Kettering Cancer centra (MSKCC), vytvorený počas éry liečby cytokínmi, a kritériá podľa Konzorcia medzinárodnej databázy metastatického karcinómu z obličkových buniek (IMDC; z angl. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Výstupom je rozdelenie pacientov do troch prognostických skupín (dobrej, strednej a zlej) podľa ich východiskových charakteristík (parametrov).

Tabuľka 4 uvádza prognostické faktory podľa MSKCC a Tabuľka 5 uvádza prognostické faktory podľa IMDC. Molekulárne markery nie sú momentálne rutinne využívané v klinickej praxi na stanovenie prognózy RCC.

Tabuľka 4: Prognostické faktory podľa MSKCC

Parameter	Hodnota
Časový interval medzi diagnózou a liečbou	< 1 rok
Karnofského výkonnostný stav	< 80 %
Hladina laktátdehydrogenázy	> 1,5-násobok hornej hranice normálu
Korigované kalcium	> horná hranica normálu
Hemoglobín	< spodná hranica normálu

Zdroj: [8]

Tabuľka 5: Prognostické faktory podľa IMDC

Parameter	Hodnota
Karnofského výkonnostný stav	< 80 %
Čas od stanovenia diagnózy do začiatku systémovej terapie	< 1 rok
Hemoglobín	< spodná hranica normálu
Počet neutrofilov	> horná hranica normálu
Počet trombocytov	> horná hranica normálu
Korigované kalcium	> horná hranica normálu

0 prítomných faktorov = dobrá prognostická skupina; 1 – 2 faktory = stredná prognostická skupina; 3 a viac faktorov = zlá prognostická skupina

Zdroj: [9]; Prevzaté z: [2]

Závažnosť a symptómy [2]

RCC sa môže prejavovať lokálnymi príznakmi, paraneoplastickými príznakmi a príznakmi z metastáz. Mnoho pacientov ostáva asymptomatických až do pokročilejšieho štádia ochorenia. Prvé príznaky sú často nešpecifické a intermitentné.

Lokálne príznaky sa väčšinou vyvinú až pri väčšom nádore, ktorý začne prerastať do okolitých štruktúr. Klasická triáda klinických príznakov (bolesť v boku, makroskopická hematuria a hmatateľný nádor) v súčasnosti nie je častým nálezom (6 – 10 % pacientov) a obvykle je prejavom pokročilejšieho ochorenia s agresívnym histologickým fenotypom. Makroskopická hematuria je častým príznakom, ktorý nemusí byť sprevádzaný bolesťou, avšak kolikové bolesti môžu byť prítomné pri vzniku zrazeniny. Medzi ďalšie symptómy môžu patriť bolesť alebo

počít tlaku v boku/na chrbte (nephralgia) a hmatateľná nádorová masa (zdureníe) na boku alebo na chrbte. Môžu sa vyskytnúť aj celkové príznaky, ako sú únava, slabosť, nechutenstvo a strata hmotnosti. Pri pokročilom ochorení sa vyskytuje aj anémia, ktorá je však vo väčšine prípadov dôsledkom generalizácie onkologického ochorenia.

U pacientov s RCC sa tiež môžu vyskytnúť príznaky v dôsledku paraneoplastického syndrómu (vyvolané patologickou produkciou hormónov alebo látok im podobných). Medzi tieto príznaky patrí napr. hypertenzia, horúčka alebo hyperkalcémia. Paraneoplastický syndróm je prítomný v čase diagnózy asi u tretiny pacientov.

Symptómy spôsobené metastázami, ako je napr. bolesť kostí, epileptické záchvaty alebo pretrvávajúci kašeľ, závisia od miesta metastatického ochorenia. Najčastejšie bývajú postihnuté pľúca, mäkké tkanivá, pečeň, kosti a mozog.

Prognóza RCC závisí hlavne od štádia v čase stanovenia diagnózy a celkového stavu pacienta. V skorom štádiu I/II (lokalizované ochorenie) je prognóza najlepšia. Pacienti pri lokalizovanom ochorení majú 5-ročnú relatívnu mieru prežívania okolo 90 %, v štádiu II sa pohybuje medzi 75 – 95 %. V týchto štádiách môže byť RCC potencionálne vyliečený chirurgickou resekciou (parciálna alebo radikálna nefrektómia), avšak až u jednej tretiny pacientov dochádza k recidíve. Pacienti diagnostikovaní s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením majú horšiu prognózu, pričom u pacientov v štádiu III sa 5-ročná relatívna miera prežívania pohybuje do 70 % (59 – 70 %). Pacienti s RCC v IV. štádiu dosahovali v období, kedy bola štandardom liečba cytokínmi, medián celkového prežívania (OS; z angl. Overall Survival) približne 1 rok. V ére používania cielenej terapie sa medián prežívania týchto pacientov pohybuje okolo 28 mesiacov.

Pacientska organizácia NIE RAKOVINE pre potreby aktuálneho hodnotenia vo svojom vstupe uviedla, že RCC je veľmi náročnou diagnózou, ktorá zasahuje do života pacienta a jeho okolia. Život pacientov sa po diagnostikovaní zásadne mení v oblasti zdravia a základných životných potrieb, ako aj na úrovni sociálneho a ekonomického postavenia pacienta a jeho okolia. V pokročilých štádiách ochorenia sú pacienti odkázaní nielen na pomoc rodiny, ale často i opatrovateľských a sociálnych inštitúcií. Významnú záťaž pre pacienta vytvára samotná nákladnosť života s predmetnou diagnózou, ktorá je prehlbená nemožnosťou vykonávať zamestnanie v dôsledku podstupovania liečby.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO; z angl. European Society for Medical Oncology) z roku 2024 sa v závislosti na prognóze podľa IMDC na systémovú liečbu pokročilého alebo metastatického ccRCC v prvej línii odporúča najmä kombinácia inhibítorov receptora vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGFR; z angl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)⁸ s inhibítormi imunitných checkpointov (ICI; z angl. Inhibitor of Immune Checkpoints) (Obrázok 1). Ďalšou možnosťou je podávanie kombinácie ICI + ICI. V prípade kontraindikácie alebo nedostupnosti liečby ICI je (u pacientov s dobrou prognózou) možné podávanie monoterapie VEGFR-TKI, konkrétne sunitinibu (SUN), pazopanibu (PAZ) alebo tivozanibu (TIV), pričom uvedené liečebné režimy majú nižšiu úroveň klinického dôkazu. Ako bolo uvedené vyššie, odporúčania ESMO (2024) sa mierne líšia v závislosti od prognostického rizika medzi skupinou pacientov s dobrou a skupinou pacientov so strednou/zlou prognózou podľa IMDC, pričom hodnotený liečebný režim pembrolizumab (PEM) + lenvatinib (LEN) je odporúčaný v oboch [10].

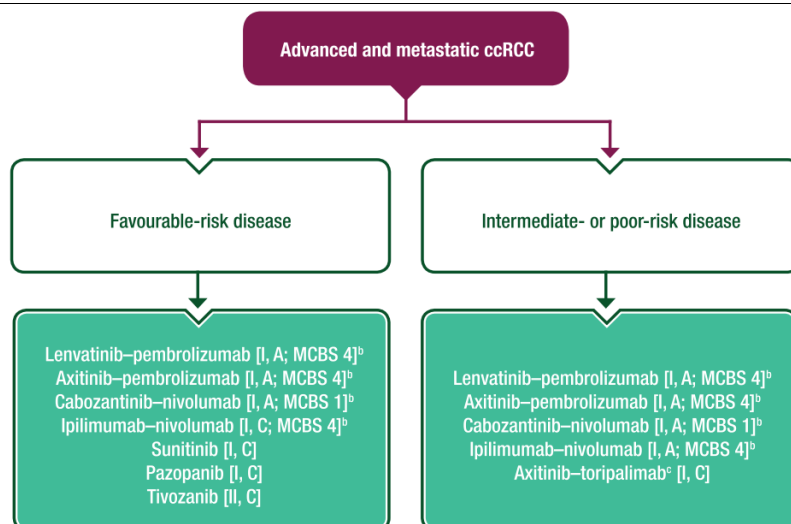
Odporúčania ESMO (2024) zahŕňajú aj algoritmy liečby vo vyšších líniiach (po zlyhaní prvolíniovej liečby), pričom výber liečby vo vyšších líniiach do veľkej miery závisí od voľby liečby prvej línii. V druhej línii liečby je preferovaná systémová terapia cielená proti VEGFR, ktorá nebola podávaná v prvej línii, zatiaľ čo v tretej línii má najsilnejšie klinické odporúčanie belzutifan [10].

ESMO odporúčania uvádzajú aj liečebné režimy pre non-ccRCC, a to samostatne pre papilárnu formu RCC (pRCC) a nepapilárne formy RCC (npRCC). V prípade odporúčaní pre pRCC je nutné poznamenať, že existuje iba malé množstvo vysoko kvalitných štúdií, ktoré by bolo možné využiť pre vytvorenie príslušných algoritmov liečby.

⁸ Inhibícia VEGFR je v klinickej praxi reprezentovaná inhibítormi tyrozínkinázy (VEGFR-TKI), napr. sunitinib a pazopanib.

Pre pRCC je v prvej línii preferovaný kabozantinib (KAB), alternatívne je možné využiť monoterapie SUN či PEM, ako aj kombinovanú liečbu PEM + LEN a KAB + nivolumab (NIV). V prípade npRCC sú odporúčania odvodené od malých prospektívnych štúdií alebo podskupinových analýz väčších klinických štúdií. Odporúčané liečebné režimy sa líšia v závislosti od konkrétnej formy npRCC (chromofóbný, sarkomatoidný, karcinóm zberných kanálikov a medulárny karcinóm), pričom hodnotený režim PEM + LEN je odporúčaný pre chromofóbnu a sarkomatoidnú formu [10].

Obrázok 1: Algoritmus liečby pokročilého ccRCC v prvej línii podľa ESMO 2024



^b Pre stanovenie skóre terapie/indikácie schválenej EMA alebo americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA; z angl. Food and Drug Administration) bolo využité ESMO-MCBS v1.1. Skóre boli vypočítané a validované pracovnou skupinou ESMO-MCBS a vyhodnotené autormi odporúčaní.

^c Liečebný režim neschválený EMA alebo FDA.

ccRCC – svetlobunkový karcinóm z renálnych buniek (z angl. Clear-Cell Renal Cell Carcinoma); MCBS – škála rozsahu klinického prínosu (z angl. Magnitude of Clinical Benefit Scale).

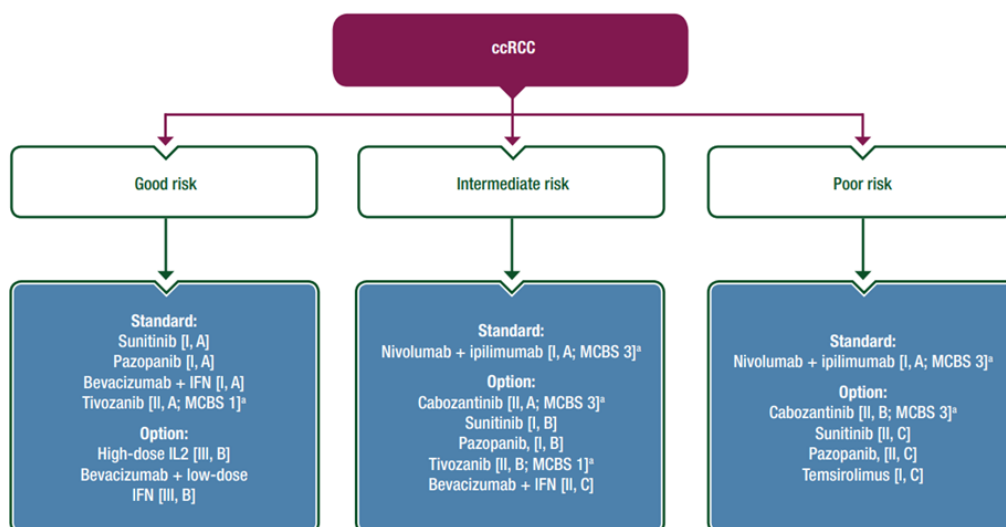
Prognostické skupiny (dobrá (z angl. favourable), stredná (z angl. intermediate), zlá (z angl. poor) sú stanovené podľa IMDC.

Zdroj: [10]

Vzhľadom na absenciu viacerých liečiv pre liečbu pokročilého RCC (odporúčaných ESMO 2024) v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) v čase podania kompletnej žiadosti (01/2026) [11], boli pri príprave hodnotenia v slovenskej klinickej praxi lepšie aplikovateľné staršie odporúčania ESMO z roku 2019 (Obrázok 2). Príčiny nedostupnosti príslušných liečiv pre pacientov s RCC sú uvedené v kapitole 3.2.2. Podľa ESMO 2019 sú na liečbu pacientov s ccRCC s dobrou prognózou odporúčané najmä molekuly namierené voči vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru (VEGF, z angl. Vascular Endothelial Growth Factor), t. j. VEGFR-TKI SUN, PAZ a TIV; ako aj VEGF protilátka bevacizumab (BEV). Pre pacientov so strednou a zlou prognózou je ako štandard starostlivosti odporúčaná kombinácia ipilimumab (IPI) + NIV. V prípade nedostupnosti kombinácie IPI + NIV možno alternatívne využiť KAB, prípadne s nižšou triedou odporúčania SUN, PAZ, alebo temzirolimus (TEM). U pacientov so strednou prognózou prichádza do úvahy aj liečba kombináciou BEV + interferón [12].

ESMO vo svojich odporúčaníach z roku 2019 popisuje aj algoritmy liečby pokročilého non-ccRCC. Dôkazy, na základe ktorých ESMO formulovala liečebné postupy pre pokročilý non-ccRCC, sú rovnako ako v prípade ESMO 2024 založené hlavne na malých prospektívnych štúdiách a analýzach podskupín z väčších štúdií. ESMO (2019) ako štandardnú prvú líniiu liečby npRCC odporúča SUN a PAZ, alternatívne možno využiť everolimus (EVE), alebo KAB. V liečbe chromofóbného npRCC ESMO poukazuje na možnosť využitia SUN, PAZ a EVE. V prípade sarkomatoidného npRCC ESMO uvádza liečbu SUN, PAZ alebo kombináciou IPI + NIV a pri karcinóme zberného kanálíka a medulárnom karcinóme liečbu SUN, PAZ, prípadne liečbu založenú na podávaní cisplatiny [12].

Obrázok 2: Algoritmus liečby pokročilého ccRCC v prvej línii podľa ESMO 2019



^a ESMO-MCBS skóre pre liečby/indikácie schválené EMA od 1. januára 2016. Skóre boli vypočítané pracovnou skupinou ESMO-MCBS a validované komisiou pre ESMO odporúčania.

ccRCC – svetlobunkový karcinóm z renálnych buniek; IFN – interferón; IL2 – interleukín 2; MCBS – škála rozsahu klinického benefitu (z angl. Magnitude of Clinical Benefit Scale)

Prognostické skupiny (dobrá (z angl. favourable), stredná (z angl. intermediate), zlá (z angl. poor)) sú stanovené podľa IMDC.

Zdroj: [12]

Aktuálne neexistujú štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) pre liečbu RCC na Slovensku.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

V rámci NIHO hodnotenia č. 80 [13] bola predložená analýza spotreby s cieľom identifikovať zastúpenie liečiv v prvej línii liečby pokročilého RCC na Slovensku (Tabuľka 6). Analýza spotreby vychádzala z dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) pojednávajúcich o spotrebe liekov hrađených z verejného zdravotného poistenia (VZP) na Slovensku v roku 2022 v diagnóze C64.

Tabuľka 6: Zastúpenie liečiv v 1. línii liečby pokročilého RCC na Slovensku z hodnotenia č. 80 podľa príslušného DR

Liečivo	Pacientoroky	Podiel
Sunitinib	234,72	66,5 %
Pazopanib	92,65	26,3 %
Sorafenib	25,53	7,2 %
Spolu	352,90	100 %

Prevzaté z: [13]

Pre prvolíniovú liečbu pokročilého RCC je v súčasnosti na Slovensku možné využiť VEGFR-TKI SUN a PAZ, ktoré sú hrađené z VZP. SUN a PAZ sú zaradené v aktuálne platnom ZKL k 10/2026 [14] a ich indikačné obmedzenia (IO) umožňujú predpisovanie pacientom v prvej línii liečby pokročilého RCC.

Oslovený odborník v poskytnutom vstupe uviedol, že k 03/2026 boli v slovenskej klinickej praxi pre prvolíniovú liečbu využívané SUN a PAZ. V následnej liečbe sa podáva NIV alebo KAB, v závislosti od typu terapie využitej v prvej línii liečby.

Podľa informácií uvedených vo vstupe patientskej organizácie bola k 04/2026 dostupná liečba najmä vo forme SUN a PAZ, čo súhlasí s vyjadrením osloveného odborníka.

Liečebné možnosti, ktoré boli dostupné pre pacientov s pokročilým RCC v čase podania kompletnej žiadosti (01/2026) teda nereflektujú aktuálne ESMO odporúčania (2024), ktoré preferujú najmä podávanie kombinácie VEGFR-TKI + ICI, zatiaľ čo monoterapia VEGFR-TKI má nižšiu úroveň odporúčania, a jej podávanie je odporúčané

výhradne u pacientov s dobrou prognózou. Ako bolo diskutované v kapitole 3.2.1, na podmienky slovenskej klinickej praxe boli v čase podania kompletnej žiadosti lepšie aplikovateľné staršie ESMO odporúčania (2019).

Od 04/2026 je pre pacientov so stredným a vysokým rizikom podľa škály IMDC (t. j. stredná alebo zlá prognóza) pokročilého ccRCC na Slovensku dostupná aj liečba IPI + NIV [14], čo je detailnejšie popísané v časti 3.8.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Hodnotený liečebný režim predstavuje **pembrolizumab (PEM)** v kombinácii s **lenvatinibom (LEN)**.

PEM je humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA; z angl. Deoxyribonucleic Acid). Mechanizmus účinku je daný väzbou PEM na receptor programovanej bunkovej smrti PD-1 (z angl. Programmed Death 1), čím by malo dochádzať k posilneniu imunitnej odpovede sprostredkovejanej T-lymfocytmi. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC; z angl. Summary of Product Characteristics) Keytruda sa pre dávkovanie v rámci kombinovanej liečby odkazuje na SPC súbežne podávaného liečiva [15], t. j. lieku Kisplyx. Odporúčaná dávka PEM podávaného v kombinácii s LEN je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. V liečbe PEM sa má pokračovať do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo počas maximálneho trvania liečby špecifikovanej pre PEM [17]. Dávkovanie uvedené DR v rámci opisu hodnotenej intervencie je v súlade s dávkovaním podľa SPC [1].

LEN je inhibítor tyrozínkináz, ktoré môžu byť súčasťou niektorých receptorov v nádorových bunkách. Ide napríklad o VEGFR či receptory fibroblastového rastového faktoru (FGFR; z angl. Fibroblast Growth Factor Receptor). Zablokovanie tyrozínkinázovej aktivity týchto receptorov vedie k inhibícii tvorby nových ciev, čo by malo spôsobiť usmrtenie nádorových buniek. LEN je na Slovensku dostupný ako liek Lenvima, ktorý však nemá EMA registráciu v indikácii liečby pokročilého RCC [16]. LEN má EMA registráciu aj ako liek Kisplyx, pričom jeho SPC zahŕňa terapeutickú indikáciu liečby dospelých pacientov s pokročilým RCC v kombinácii s PEM ako liečby prvej línie. Liek Kisplyx však na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný [14]. Odporúčané dávkovanie LEN v kombinovanej liečbe s PEM je podľa SPC lieku Kisplyx 20 mg (dve 10 mg kapsuly, resp. päť 4 mg kapsúl) podávaných perorálne 1-krát denne, pričom v liečbe LEN sa má pokračovať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [17]. Dávkovanie uvedené DR v rámci opisu hodnotenej intervencie je v súlade s dávkovaním podľa SPC lieku Kisplyx [1].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Hodnotený liečivo PEM aktuálne nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan) a nie je považované za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [18]. LEN (liek Kisplyx) nemá orphan status a nie je považovaný ani za ATMP [19].

PEM (liek Keytruda) je v kombinácii s LEN indikovaný ako liečba prvej línie pokročilého RCC u dospelých pacientov [15]. LEN (liek Kisplyx) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým RCC v kombinácii s PEM ako liečba prvej línie [17].

LEN v podobe lieku Lenvima nie je podľa SPC registrovaný pre liečbu pokročilého RCC [16].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Keytruda je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný (10/2026) vo viacerých onkologických indikáciách. Napriek tomu, že žiadna z kategorizovaných indikácií nie je pre liečbu pokročilého RCC [14] a nie je ani súčasťou zoznamov liekov hrazených jednotlivými zdravotnými poisťovňami nad rámec kategorizácie [20; 21; 22], sme na základe údajov z Účtu poistenca NCZI (rok 2025) [23] identifikovali spotrebu liečiva PEM, ako aj liečiva LEN v diagnóze C64 podľa MKCH10. Uvedená spotreba je minimálna. Predpokladáme, že v roku 2025 bol niekoľkým pacientom na výnimku podaný liečebný režim, ktorý je predmetom tohto hodnotenia, t. j. PEM + LEN.

Liečivo LEN, ktoré je súčasťou predmetnej liečebnej kombinácie je na Slovensku kategorizované ako liek Lenvima v monoterapii pre liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, ktorí predtým nedostávali žiadnu systémovú liečbu a majú stav funkčnosti pečene Child-Pugh triedy A a status podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG PS; z angl. Eastern Cooperative Oncology

Group Performance Status) 0 alebo 1 [14]. Liek Kisplyx, ktorý podľa svojho SPC môže byť podávaný v indikácii liečby pokročilého RCC v prvej línii, nie je aktuálne (10/2026) na Slovensku kategorizovaný [14] a nie je preň vydané ani skupinové povolenie MZ SR [24]. V čase vypracovania tohto hodnotenia, resp. od 01.07.2026 je v ZKL zaradený generický liek pre liečivo LEN ako liek Lenvatinib Pharmedid [14]. Lenvatinib Pharmedid, rovnako ale liek Lenvima, nemá vo svojom SPC terapeutickú indikáciu pre liečbu pokročilého RCC [25].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci žiadosti navrhuje pre liek Keytruda 25 mg/ml (koncentrát na infúzny roztok (con inf 1x4 ml/100 mg (liek.inj.skl.)) v predmetnej indikácii oficiálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) 2 626,55 €, čo zodpovedá ÚZP v ZKL platnom v čase podania žiadosti [11]. ÚZP v aktuálne platnom ZKL (10/2026) je na úrovni 2 517,32 € [14].

Navrhované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je v kombinácii s lenvatinibom indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých, maximálne 35 cyklov pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne alebo 18 cyklov pembrolizumabu v dávke 400 mg každých 6 týždňov.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: onkológ (ONK).

Požadované IO je v porovnaní s indikáciou podľa EMA zúžené v zmysle obmedzenia doby podávania liečiva na maximálne 35 cyklov pri podávaní dávky 200 mg každé 3 týždne (Q3W) a maximálne 18 cyklov pri podávaní dávky 400 mg každých 6 týždňov (Q6W). Stanovenie maximálnej doby úhrady vychádza z predloženého klinického dôkazu, v rámci ktorého bolo možné pokračovať v liečbe PEM (Q3W) po dobu 35 cyklov [32].

Oslovený odborník v poskytnutom vstupe uviedol, že liečivo PEM sa používa nad rámec SPC, tzv. off - label pre mnohé indikácie, ktoré bližšie nešpecifikoval.

Stanovisko k požadovanému indikačnému obmedzeniu:

V prípade, ak by došlo ku kategorizácii lieku Keytruda v predmetnej indikácii, odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov zodpovedajúcemu ECOG 0 – 1 a o podmienku svetlobunkového podtypu RCC. Diskusiu uvádzame v nasledujúcom texte:

- V štúdií KEYNOTE-581, ktorá tvorí klinický dôkaz pre toto hodnotenie, bola inklúznym kritériom histologicky/cytologicky potvrdená prítomnosť RCC so svetlobunkovým komponentom. Podľa uvedeného kritéria do štúdie neboli zaradení pacienti s non-ccRCC. DR v navrhovanom IO podtyp RCC nešpecifikoval. NIHO preto vo Výzve na opravu č. 1 požiadal DR, aby doplnil klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti PEM + LEN voči relevantným komparátorom v populácii pacientov s non-ccRCC. V rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 DR poskytol klinický dôkaz pre populáciu pacientov non-ccRCC, ktorý NIHO neakceptoval (podrobnosti uvedené v časti 9.5). Vzhľadom na absenciu relevantného dôkazu pre pacientov s non-ccRCC nie je možné posúdiť účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v tejto heterogénnej populácii pacientov.
- Do štúdie KEYNOTE-581 boli zaradení iba pacienti s Karnofského výkonnostným stavom ≥ 70 , čo zodpovedá ECOG PS 0 – 1 [26]. Pre pacientov s Karnofského výkonnostným stavom < 70 , resp. pacientov s ECOG PS ≥ 2 preto nie je k dispozícii dôkaz o účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme liečivá SUN a PAZ. Uvedené komparátory sú v súlade s výberom relevantných komparátorov podľa DR.

Sunitinib

SUN je cytostatikum, ktoré patrí skupiny tyrozínkinázových inhibítorov. SUN pôsobí na niekoľko typov receptorov, vrátane viacerých typov VEGFR. V dôsledku inhibície týchto receptorov by mal SUN inhibovať rast nádoru, neoangiogenézu a metastatické šírenie nádoru.

Podľa aktuálne platného ZKL (10/2026) môže byť SUN indikovaný na liečbu pri inoperabilnom lokálne pokročilom alebo metastatickom RCC [14]. Odporúčaná dávka pre liečbu pokročilého/metastatického RCC je 50 mg raz denne, podávaná perorálne vo forme tvrdých kapsúl. Po 4 týždňoch denného užívania nasleduje dvojtýždňová prestávka v liečbe (schéma 4/2), aby sa zavřil kompletný šesťtýždňový cyklus [27]. Dávkovanie podľa DR je v súlade s dávkovaním uvedeným v príslušnom SPC [1]. ZKL ani SPC nešpecifikujú líniu liečby, v ktorej je SUN indikovaný [14; 27].

Pazopanib

PAZ je cytostatikum, ktoré patrí do skupiny tyrozínkinázových inhibítorov. PAZ pôsobí na niekoľko typov receptorov, vrátane troch typov VEGFR. V dôsledku inhibície týchto receptorov by mal PAZ inhibovať angiogenézu a rast nádoru.

Podľa aktuálne platného ZKL (10/2026) môže byť PAZ indikovaný ako 1. línia v liečbe inoperabilného lokálne pokročilého alebo metastatického RCC, a zároveň ako 2. línia v liečbe inoperabilného lokálne pokročilého alebo metastatického RCC po zlyhaní liečby cytokínmi [14]. Odporúčaná dávka pre liečbu RCC je 800 mg raz denne, podávaná perorálne vo forme filmom obalených tabliet [28]. Dávkovanie podľa DR je v súlade s dávkovaním uvedeným v príslušnom SPC [1].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Súhlasíme s výberom SUN a PAZ ako komparátorov pre liečbu PEM + LEN v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým RCC. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Na základe dát z účtu poistenca z roku 2025, zverejnených na stránke NCZI, je zrejmé, že SUN a PAZ sú liečivami s najväčším pomerným zastúpením pri liečbe diagnózy C64 [23].
- Oslovený odborník v poskytnutom vstupe z 03/2026 uviedol, že štandardnou liečbou v prvej línii je SUN a PAZ.
- V rámci NIHO hodnotenia č. 80 dodal príslušný DR vlastnú analýzu spotreby liečiv pre rovnakú indikáciu, a to na základe NCZI dát z účtu poistenca z roku 2022. V rámci prieskumu prepočítaval spotrebu liečiv na pacientoroky, pričom zohľadňoval nielen počet spotrebovaných balení, ale aj dávkovacie schémy jednotlivých liečiv. V predmetnej analýze spotreby mali najväčšie zastúpenie liečivá SUN a PAZ (Tabuľka 6) [13].
- IO SUN aj PAZ v ZKL umožňujú použitie oboch liečiv za podobných okolností a v rovnakých líniiach liečby [27; 28]. Možno predpokladať, že cieľová patientska populácia je v rámci prvej línie liečby pokročilého RCC veľmi podobná pre PEM + LEN, SUN a PAZ.
- Vzhľadom na dôvody diskutované v kapitole 3.2.1 (nedostupnosť niektorých liečiv podľa najaktuálnejších odporúčaní ESMO z roku 2024 v čase podania kompletnej žiadosti) sú na podmienky slovenskej klinickej praxe lepšie aplikovateľné staršie ESMO odporúčania (2019). Podľa ESMO (2019) sú pre pacientov s pokročilým ccRCC s dobrou prognózou odporúčané najmä molekuly namierené voči VEGF (SUN, PAZ, TIV, BEV + interferón), a pre pacientov so strednou a zlou prognózou je ako štandard starostlivosti odporúčaná kombinácia IPI + NIV, alternatívne KAB, SUN, PAZ, TEM či TIV [12].
- Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE; z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) v hodnotení PEM + LEN v rovnakej indikácii zvolil pre celkovú populáciu (tzv. „all-risk“), resp. všetky prognostické skupiny ako komparátory SUN, PAZ a TIV [29].
- V slovenskej klinickej praxi boli v čase podania kompletnej žiadosti jedinými dostupnými terapiami v prvej línii liečby pokročilého RCC liečivá SUN a PAZ. Podľa IO uvedených v aktuálne platnom ZKL (10/2026) použitie SUN a PAZ nie je obmedzené prognostickým rizikom [14]. Podobne, v aktuálnej žiadosti DR

navrhuje v rámci IO liečbu pre pacientov bez ohľadu na prognostickú skupinu, pričom výber relevantných komparátorov sa pre takúto „all-risk“ populáciu zhoduje s výberom NICE. Dôvod nezahrnutia TIV je popísaný v kapitole 3.8.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme liečebný režim ipilimumab + nivolumab (IPI + NIV), liečivá kabozantinib (KAB), sorafenib (SOR), tivozanib (TIV), kombináciu bevacizumab (BEV) a interferón ani liečivo temzirolimus (TEM).

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (IPI + NIV)

Liečebný režim NIV + IPI je súčasťou ESMO odporúčaní z roku 2019 [12] aj 2024 [10]. K dátumu podania kompletnej žiadosti (21.1.2026) o rozšírenie IO lieku Keytruda v kombinácii s LEN nebolo pre IPI + NIV vydané právoplatné rozhodnutie, pričom IPI (+ NIV) je od 1.4.2026 v ZKL kategorizovaný na prvú líniu liečby dospelých pacientov so stredným a vysokým rizikom podľa škály IMDC (t. j. stredná alebo zlá prognóza) pokročilého ccRCC. Podľa Metodickéj príručky k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku (ďalej len metodická príručka) sa v prípade budúcich potenciálnych komparátorov, ktoré sú v procese kategorizácie odporúča pri príprave farmakoekonomického rozboru (FER) zahrnutie príslušných komparátorov v doplnkovom scenári FER. Vzhľadom na skutočnosť, že v čase začiatku plynutia lehoty na vydanie hodnotenia nebolo v prípade IPI + NIV vydané právoplatné rozhodnutie však nie je zapracovanie tohto komparátora do FER nevyhnutné [30]. V dátach z účtu poistenca za rok 2025 sme neidentifikovali spotrebu IPI, zatiaľ čo pri NIV bola v rámci diagnózy C64 zaznamenaná spotreba u významného počtu pacientov [23]. Vzhľadom na skutočnosť, že NIV je štandardne využívanou následnou liečbou, ako aj na nulovú spotrebu IPI, predpokladáme, že uvedená spotreba nepripadá na prvú líniu liečby. DR vo FER komparátor IPI + NIV ako doplnkový scenár nezpracoval, pričom túto skutočnosť akceptujeme a vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme IPI + NIV za relevantný komparátor.

Kabozantinib (KAB)

Monoterapia KAB je súčasťou ESMO odporúčaní z roku 2019 [12], v odporúčaníach z roku 2024 KAB v monoterapii nefiguruje [10]. Pre KAB v prvej línii liečby dospelých pacientov s pokročilým ccRCC so stredným alebo vysokým rizikom podľa škály IMDC (t. j. stredná alebo zlá prognóza) bolo v 12/2025 vydané NIHO hodnotenie L178A [2], pričom DR lieku Cabometyx bol MZ SR 2.2.2026 vyzvaný na uzatvorenie zmluvy o neverejnej úhrade (MEA; Managed Entry Agreement) [31]. KAB nie je v predmetnej indikácii zaradený v aktuálne platnom ZKL (10/2026) [14] ani v zoznamoch liekov hradených zdravotnými poisťovňami (ZP) nad rámec kategorizácie [20; 21; 22]. Napriek uvedenému sme v dátach z účtu poistenca z roku 2025 v diagnóze C64 identifikovali spotrebu liečiva KAB [23]. Podľa informácií obdržaných od DR lieku Cabometyx a odborníkov pre NIHO hodnotenie L178A je KAB pri liečbe diagnózy C64 hradený výhradne na základe tzv. výnimiek zdravotnej poisťovne podľa §88 zákona 363/2011. DR lieku Cabometyx pre hodnotenie L178A v danej veci uviedol, že väčšina identifikovanej spotreby v dátach z roku 2023 pripadá na druhú a vyššie línie liečby [2]. Predpokladáme, že obdobná situácia sa vzťahuje aj na dáta z roku 2025. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme KAB za relevantný komparátor.

Sorafenib (SOR)

SOR nie je súčasťou ESMO odporúčaní pre liečbu RCC z roku 2019 [10] ani 2024 [12]. Podľa aktuálne platného ZKL (10/2026) sa môže indikovať pri inoperabilnom pokročilom karcinóme z renálnych buniek u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu [14]. Liečbu SOR je teda možné indikovať v prvej ako aj vyšších líniiach liečby. Na základe prieskumu DR z NIHO hodnotenia č. 80 je podiel pacientov na liečbe SOR v prvej línii pokročilého RCC 7,2 % (Tabuľka 6). V dátach z účtu poistenca (2025) sme identifikovali minimálnu spotrebu SOR v diagnóze C64 [23]. Vzhľadom na nízke zastúpenie SOR v slovenskej klinickej praxi a jeho absenciu v odporúčaníach ESMO ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Tivozanib (TIV)

TIV je súčasťou ESMO odporúčaní pre liečbu RCC z roku 2019 [12], avšak absentuje v odporúčaníach z roku 2024 [10]. TIV nie je aktuálne (10/2026) na Slovensku kategorizovaný [14]. V dátach z účtu poistenca (2025) sme neidentifikovali spotrebu TIV [23]. Z uvedených dôvodov nepovažujeme TIV za relevantný komparátor.

Bevacizumab (BEV)

BEV je súčasťou ESMO odporúčaní pre liečbu RCC z roku 2019, a to v skupine pacientov s dobrou alebo strednou prognózou podľa IMDC [12], avšak absentuje v odporúčaníach z roku 2024 [10]. BEV je v aktuálne platnom ZKL (10/2026) kategorizovaný v šiestich rôznych indikáciách, pričom ani jedna z nich sa netýka liečby pacientov s RCC [14]. Na základe dát z účtu poistenca je spotreba BEV v diagnóze C64 za rok 2025 nulová [23]. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme BEV za relevantný komparátor.

Temzirolimus (TEM)

TEM je súčasťou ESMO odporúčaní pre liečbu RCC z roku 2019 [12], a to v skupine pacientov so zlou prognózou podľa IMDC, avšak absentuje v odporúčaníach z roku 2024 [10]. TEM nefiguruje v aktuálne platnom ZKL (10/2026) [14]. Podľa dát z účtu poistenca bola spotreba TEM v roku 2025 v diagnóze C64 nulová [23]. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme TEM za relevantný komparátor.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02811861	KEYNOTE-581 (CLEAR)	PEM + LEN EVE + LEN	SUN	1 069 (PEM + LEN: 355; EVE + LEN: 357; SUN 357)	prebiehajúca, bez náboru pacientov

PEM – pembrolizumab, LEN – lenvatinib, EVE – everolimus, SUN – sunitinib. Predpokladaný dátum ukončenia štúdie je 31.3.2027.

Zdroj: [1]

4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia KEYNOTE-581 je multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy 3, ktorej cieľom je porovnanie účinnosti a bezpečnosti LEN v kombinácii s EVE (rameno A) a LEN v kombinácii s PEM (rameno B) voči SUN (rameno C) u pacientov s pokročilým RCC.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 1 069 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 do jednej z nasledujúcich skupín:

- **rameno A (PEM + LEN): pembrolizumab** 200 mg i.v. každé 3 týždne (Q3W) v 1. deň každého 21-denného cyklu + **lenvatinib** 20 mg perorálne raz denne, každý deň v rámci 21-denného cyklu;
- **rameno B (LEN + EVE): lenvatinib** 18 mg + **everolimus** 5 mg, obe liečivá perorálne raz denne, každý deň v rámci 21-denného cyklu;
- **rameno C (SUN): sunitinib** 50 mg perorálne raz denne každý deň počas 4 týždňov, následne 2-týždňové prerušenie liečby [32].

Všetky z podávaných liečiv (okrem PEM) sa podľa protokolu štúdie mohli podávať do progresie, neakceptovateľnej toxicity, žiadosti pacienta, ukončenia štúdie alebo, pri splnení podmienok definovaných protokolom štúdie, do momentu kompletnej odpovede. Maximálna doba podávania PEM bola stanovená na 35 liečebných cyklov, čo zodpovedá približne 2 rokom. Pacienti z ramena PEM + LEN, ktorí ukončili liečbu PEM mohli ďalej dostávať liečbu LEN [32].

Štúdia bola vykonaná v troch fázach, a to: (i) pre-randomizačná fáza, (ii) randomizačná/liečebná fáza a (iii) fáza predĺženia.

Pre-randomizačná fáza bola rozdelená na dve obdobia:

- **screeningové obdobie** – 28. dní až 3. dni pred randomizáciou. V tomto období sa uskutočnilo získavanie informovaných súhlasov a overenie splnenia kritérií spôsobilosti pacientov podľa protokolu štúdie.
- **východiskové obdobie** – v priebehu 72 hodín pred randomizáciou. V tomto období sa boli vykonané laboratórne testy. U žien vo fertilnom veku boli v tomto období tiež vykonávané tehotenské testy.

Randomizačná/liečebná fáza započala v momente randomizácie prvého pacienta a skončila v momente plánovanej finálnej analýzy (FA; z angl. Final Analysis) ukazovateľa prežívania bez progresie (PFS; z angl. Progression-Free Survival). Randomizačná/liečebná fáza zahŕňala obdobie liečby a následného sledovania po ukončení liečby.

Fáza predĺženia sa týka obdobia po plánovanej FA PFS, pričom bola podobne ako predchádzajúca fáza tvorená obdobím liečby (pacienti, ktorí po FA PFS pokračujú v liečbe) a obdobím sledovania po ukončení liečby [32].

Pacienti pokračovali v liečbe v rámci štúdie až do potvrdenia progresie ochorenia nezávislým vyhodnotením zobrazovacích vyšetrení (IIR; z angl. Independent Imaging Review), výskytu neprijateľnej toxicity, požiadavky pacienta, odvolania súhlasu, ukončenia 35 liečebných cyklov PEM alebo ukončenia štúdie zo strany sponzora.

Pre toto hodnotenie je relevantné porovnanie medzi ramenami B a C, pričom výsledky pre porovnanie s ramenom A nie sú v nasledujúcich kapitolách reportované.

Randomizácia bola vykonaná na základe nasledujúcich stratifikačných faktorov:

- geografický región – západná Európa a Severná Amerika/zvyšok sveta;
- MSKCC prognostická skupina – dobrá/stredná/zlá prognóza.

Prognostická skupina podľa IMDC nebola stratifikačným faktorom [32].

V ramene PEM + LEN dostalo následnú liečbu 51,0 % pacientov, zatiaľ čo v ramene SUN to bolo 68,9 % pacientov. Pacienti v štúdií dostávali rôzne formy následnej liečby, najmä VEGFR-TKI (SUN, KAB, PAZ a i.), inhibítory PD-1/PD-L1 checkpointov (PEM, NIV a i.) a inhibítory cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (mTORi; z angl. mammalian Target Of Rapamycin inhibitor, napr. EVE a TEM). Podiel pacientov, ktorí dostali v druhej línii PD-1/PD-L1 inhibítory bol v ramene PEM + LEN (15,8 %) výrazne nižší než v ramene SUN (54,6 %) [33].

Sponzorom štúdie sú Merck Sharp & Dohme LLC (dcérska spoločnosť pre Merck & Co., Inc.) a Eisai Inc.

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Celkové prežívanie (OS; z angl. Overall Survival) bolo v štúdií KEYNOTE-581 definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo protokolom štúdie definované ako sekundárny ukazovateľ [32].

Morbidity

Prežívanie bez progresie (PFS; z angl. Progression – Free Survival) bolo v štúdií KEYNOTE-581 definované ako čas od randomizácie do prvej dokumentácie progresie ochorenia alebo smrti, podľa toho ktoré nastane skôr. Vyhodnotenie bolo vykonané IIR podľa RECIST 1.1 (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). PFS bolo protokolom štúdie definované ako primárny ukazovateľ [32].

Kvalita života

V štúdií KEYNOTE-581 bola kvalita života analyzovaná pomocou niekoľkých dotazníkov. Využité boli nasledovné dotazníky: (i) dotazník vytvorený skupinou Euro Quality of Life (EuroQoL, EQ) vo verzii s 3 úrovňami (EQ-5D-3L; z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level), ktorého súčasťou je aj dotazník EQ-5D s vyhodnotením zdravotného stavu pacienta pomocou vizuálnej analógovej škály (EQ-5D-VAS; z angl. EQ-5D – Visual Analogue Scale), (ii) špecifický dotazník funkčného hodnotenia indexu onkologickej liečby pri rakovine obličiek (FKSI-DRS; z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Index-Disease-Related Symptoms) a (iii) dotazník vytvorený Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC; z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zameraný na hodnotenie kvality života prostredníctvom 30 otázok (EORTC

QLQ-C30; Quality of Life Questionnaire Core-30). Pre účely tohto hodnotenia reportujeme výsledky kvality života získané dotazníkmi **EQ-5D-3L** (a jeho súčasťou **EQ-5D-VAS**) ako aj **FKSI-DRS**, pričom kvalita života vyhodnotená oboma týmito dotazníkmi bola protokolom štúdie definovaná ako sekundárny ukazovateľ [32]. Okrem zmeny od počiatočnej hodnoty bol vyhodnotený aj čas do prvého zhoršenia. Čas do prvého zhoršenia bol definovaný ako počet týždňov od randomizácie do prvej udalosti zhoršenia počas obdobia, kedy pacient dostáva liečbu. Za udalosť zhoršenia sa považuje nepriaznivá zmena skóre v porovnaní s východiskovou hodnotou, ktorá prekročí hodnotu minimálneho významného rozdielu (MID; z angl. Minimally Important Difference). Verejná publikácia popisujúca výsledky kvality života zo štúdie KEYNOTE-581 uvádza, že MID pre EQ-5D-3L predstavuje pokles o $\geq 0,08$ bodu, pre EQ-5D-3L VAS pokles o ≥ 7 bodov, pre FKSI-DRS pokles o ≥ 3 bodov [39]. Protokol štúdie neuvádza žiadnu hodnotu MID pre žiaden z dotazníkov, uvedené prahové hodnoty MID boli použité až v rámci interpretácie výsledkov predmetnej publikácie [32].

EQ-5D-3L je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol. Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. **EQ-5D-VAS** je súčasťou dotazníka EQ-5D-3L a využíva 20 cm vizuálnu analógovú škálu umožňujúcu individuálne zaznamenávanie aktuálneho zdravotného stavu. Vizuálna škála má rozsah od 100 (predstavuje najlepší možný zdravotný stav) do 0 (predstavuje najhorší možný zdravotný stav); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Hodnotenie EQ-5D-VAS je založené na „self-reporting“, t. j. zachytáva pacientovo vlastné posúdenie svojho zdravotného stavu a nie preferencie všeobecnej populácie [34].

FKSI-DRS je dotazník, v ktorom pacienti hodnotia 9 symptómov (nedostatok energie, bolesť, chudnutie, únava, dýchavičnosť, horúčky, bolesť kostí, kašeľ a krv v moči). Odpovedaním na otázky pacient získava určitý počet bodov v rozmedzí 0 – 36, pričom 36 predstavuje najlepšie možné skóre (žiadne príznaky) a 0 najhoršie možné skóre (všetky najhoršie príznaky) [35].

Miera vyplnenia dotazníka bola definovaná ako percentuálny podiel pacientov, ktorí vyplnili akýkoľvek dotazník o kvalite života súvisiacej so zdravím (HRQoL; z angl. Health-Related Quality of Life) zo všetkých pacientov zaradených do celkovej populácie na začiatku štúdie. Miera kompliance bola definovaná ako percentuálny podiel pacientov, ktorí vyplnili akýkoľvek dotazník, zo všetkých pacientov, ktorí boli v danom časovom bode po začiatku štúdie stále zaradení a podstupovali liečbu v rámci nej [39].

4.1.3 Populácia

Nižšie reportované výsledky účinnosti (OS, PFS) boli analyzované v celkovej populácii pre analýzu (FAS; z angl. Full Analysis Set), ktorá zodpovedá populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT; z angl. Intention - To - Treat). ITT populácia bola protokolom štúdie definovaná ako skupina randomizovaných pacientov bez ohľadu na liečbu, ktorú v skutočnosti dostali [32]. Miera kompliance a vyplnenia dotazníkov HRQoL bola vyhodnotená z ITT populácie. Ostatné HRQoL analýzy boli vyhodnotené z populácie pre analýzu kvality života, ktorá pozostávala zo všetkých pacientov v populácii pre analýzu bezpečnosti (SAS; z angl. Safety Analysis Set), ktorí poskytli akékoľvek HRQoL dáta [39]. Výsledky bezpečnosti boli analyzované v SAS populácii [32].

Inklúzne a exklúzne kritériá

Hlavné inklúzne a exklúzne kritériá štúdie KEYNOTE-581 popisuje Tabuľka 8.

Tabuľka 8: Hlavné inklúzne a exklúzne kritériá štúdie KEYNOTE-581

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
- Histologicky alebo cytologicky potvrdený RCC so svetlobunkovým komponentom - Zdokumentovaný dôkaz pokročilého RCC - Vek ≥ 18 rokov (alebo akýkoľvek vek ≥ 18 rokov, ktorý je v danom regióne považovaný za dospelosť) - Aspoň 1 merateľná lézia podľa RECIST 1.1., ktorá spĺňa nasledujúce kritériá: - lézia lymfatickej uzliny, ktorá má aspoň v 1 rozmere po krátkej osi $\geq 1,5$ cm - ne-nodálna lézia, ktorá meria ≥ 1 cm v najdlhšom rozmere - lézia je vhodná na opakované meranie za využitia CT/MRI - Karnofského výkonnostný stav ≥ 70 - Dostatočne kontrolovaný krvný tlak ($\leq 150/90$ mmHg) s antihypertenzívami alebo bez nich, bez zmeny liečby počas 1 týždňa pred začiatkom 1. cyklu liečby - Adekvátne funkcie kostnej drene, koagulácie, pečene a obličiek definované podľa laboratórnych hodnôt	- Akákoľvek predchádzajúca systémová protinádorová liečba pre RCC (vrátane anti-VEGF terapie alebo systémovej protinádorovej liečby podanej v rámci klinického skúšania) - Predchádzajúca radiačná terapia v priebehu 21 dní pred začiatkom podávania liečby v štúdiu - Prítomnosť metastáz v centrálnom nervovom systéme, s výnimkou pacientov, ktorí podstúpili kompletnú lokálnu terapiu a neužívali kortikosteroidy najmenej 4 týždne pred začiatkom liečby - Prítomnosť aktívnej malignity (okrem RCC, definitívne liečeného bazocelulárneho/spinocelulárneho karcinómu kože alebo <i>in situ</i> karcinómu krčka maternice alebo močového mechúra) v uplynulých 24 mesiacoch - Podanie živej vakcíny 30 dní pred začiatkom liečby v štúdiu - Liečba inými liečivami v rámci klinického testovania ≤ 4 týždne pred začiatkom liečby v štúdiu - Proteinúria, hladina glukózy a cholesterolu mimo povolený rozsah

CT/MRI – počítačová tomografia/magnetická rezonancia (z angl. *Computed Tomography/ Magnetic Resonance Imaging*);
VEGF – vaskulárny endoteliálny rastový faktor (z angl. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

Zdroj: [32]

Opis populácie

Obrázok 3: Vstupné charakteristiky ITT populácie štúdie KEYNOTE-581

Characteristic	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=355)	Lenvatinib plus Everolimus (N=357)	Sunitinib (N=357)
Median age (range) — yr	64 (34–88)	62 (32–86)	61 (29–82)
Age <65 yr — no. (%)	194 (54.6)	201 (56.3)	225 (63.0)
Sex — no. (%)			
Male	255 (71.8)	266 (74.5)	275 (77.0)
Female	100 (28.2)	91 (25.5)	82 (23.0)
Geographic region — no. (%)			
Western Europe or North America	198 (55.8)	200 (56.0)	199 (55.7)
Rest of the world	157 (44.2)	157 (44.0)	158 (44.3)
Karnofsky performance-status score — no. (%)†			
100–90	295 (83.1)	286 (80.1)	294 (82.4)
80–70	60 (16.9)	70 (19.6)	62 (17.4)
MSKCC prognostic risk group — no. (%)‡			
Favorable	96 (27.0)	98 (27.5)	97 (27.2)
Intermediate	227 (63.9)	227 (63.6)	228 (63.9)
Poor	32 (9.0)	32 (9.0)	32 (9.0)
IMDC prognostic risk group — no. (%)§			
Favorable	110 (31.0)	114 (31.9)	124 (34.7)
Intermediate	210 (59.2)	195 (54.6)	192 (53.8)
Poor	33 (9.3)	42 (11.8)	37 (10.4)
Could not be evaluated	2 (0.6)	6 (1.7)	4 (1.1)
Sarcomatoid features — no. (%)	28 (7.9)	24 (6.7)	21 (5.9)
PD-L1 combined positive score — no. (%)¶			
≥1	107 (30.1)	116 (32.5)	119 (33.3)
<1	112 (31.5)	118 (33.1)	103 (28.9)
Not available	136 (38.3)	123 (34.5)	135 (37.8)
No. of metastatic organs or sites — no. (%)			
1	97 (27.3)	125 (35.0)	108 (30.3)
≥2	254 (71.5)	229 (64.1)	246 (68.9)
Site of metastasis — no. (%)**			
Lung	249 (70.1)	245 (68.6)	239 (66.9)
Lymph node	170 (47.9)	163 (45.7)	159 (44.5)
Bone	85 (23.9)	86 (24.1)	97 (27.2)
Liver	60 (16.9)	62 (17.4)	61 (17.1)
Previous nephrectomy — no. (%)	262 (73.8)	260 (72.8)	275 (77.0)

* Percentages may not total 100 because of rounding. One patient in the lenvatinib-plus-pembrolizumab group had carcinoma without a clear-cell component.

† Karnofsky performance-status scores range from 0 to 100, with lower scores indicating greater disability. Scores were missing for 1 patient each in the lenvatinib-plus-everolimus and sunitinib groups.

‡ A Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) score of 0 indicates favorable risk, a score of 1 or 2 intermediate risk, and a score of 3 or higher poor risk. MSKCC scores are defined in the Supplementary Appendix.

§ An International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) score of 0 indicates favorable risk, a score of 1 or 2 intermediate risk, and a score of 3 to 6 poor risk. IMDC scores are defined in the Supplementary Appendix.

¶ Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression was assessed with the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent Technologies) and reported as the combined positive score, defined as the number of PD-L1–staining cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100.

|| Kidney was not included in the number of metastatic organs or sites. The only tumor location was in the kidney for 3 patients (0.8%) in the lenvatinib-plus-everolimus group, 4 patients (1.1%) in the lenvatinib-plus-pembrolizumab group, and 3 patients (0.8%) in the sunitinib group.

** Four common sites of metastasis are shown. Patients may have had metastasis at more than one site.

Relevantné pre toto hodnotenie sú vstupné charakteristiky ramena PEM + LEN a ramena SUN.

Zdroj: [36]

4.1.4 Čas analýzy dát

Pre štúdiu KEYNOTE-581 sú dostupné výsledky z troch zberov dát (DCO; z angl. Data Cut-Off), a to:

- 1. DCO – 28. august 2020 [36];
- 2. DCO – 31. marec 2021 [37];
- 3. DCO – 31. júl 2022 [38].

FA OS bola naplánovaná po zaznamenaní približne 304 úmrtí (OS udalostí) pre každé z vykonaných porovnaní, t. j. aj pri porovnaní PEM + LEN vs. SUN bolo potrebných 304 udalostí. Doba potrebná pre vykonanie FA mala zodpovedať približne 69 mesiacom od randomizácie. DCO pre FA OS s mediánom sledovania 49,8 mesiaca v ramene PEM + LEN a 49,4 mesiaca v ramene SUN sa uskutočnil v 07/2022 [38]. FA pre PFS bola naplánovaná po zaznamenaní približne 388 PFS udalostí pre každé z vykonaných porovnaní, t. j. aj pri porovnaní PEM + LEN vs. SUN bolo potrebných 388 udalostí, čo malo zodpovedať približne 45 mesiacom od randomizácie. Zber dát FA PFS s mediánom sledovania 26,6 mesiaca prebehol v 08/2020 [36]. V rámci posledného DCO (07/2022) bola vykonaná dodatočná analýza PFS s mediánom sledovania 39,2 mesiaca v ramene PEM + LEN a 20,6 mesiaca v ramene SUN [38].

V tomto hodnotení sú reportované výsledky OS a PFS z najaktuálnejšieho dostupného DCO v 07/2022 [38]. V prípade výsledkov kvality života boli v čase vypracovania hodnotenia najaktuálnejšími dáta z DCO 03/2021 [39].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [1; 38]

Detailné výsledky OS uvádza Tabuľka 9. Obrázok 4 znázorňuje Kaplan-Meierove (KM) krivky OS. Obrázok 5 znázorňuje KM krivky pre skupinu s dobrou prognózou a pre združenú skupinu so strednou/zlou prognózou podľa MSKCC. V dodatočnej analýze boli pacienti zo združenej skupiny so strednou/zlou prognózou rozdelení na samostatné podskupiny (t. j. so strednou a so zlou prognózou). Hodnota pomeru rizík (HR; z angl. Hazard Ratio) pre pacientov so strednou prognózou bola 0,81 (95% interval spoľahlivosti (CI; z angl. Confidence Interval): 0,62 – 1,06) a pre skupinu so zlou prognózou 0,59 (95% CI: 0,31 – 1,12) [33].

Tabuľka 9: Výsledky OS zo štúdie KEYNOTE-581 v ITT populácii, DCO 07/2022

Ukazovateľ	PEM + LEN (n = 355)	SUN (n = 357)
Úmrtia, n (%)	149 (42,0)	159 (44,5)
OS (mesiace)^a		
Medián (95 % CI)	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
Q1 (95 % CI)	30,0 (25,3; 32,8)	17,2 (12,4; 23,6)
Q3 (95 % CI)	NE (NE; NE)	64,5 (59,9; NE)
PEM + LEN vs. SUN		
Stratifikované HR (95 % CI) ^{b,c}	0,79 (0,63; 0,99)	-
Stratifikovaný log-rank test, p hodnota ^c	0,0424	-
Miera OS (%) (95 % CI)^d		
36 mesiacov	66,4 (61,1; 71,2)	60,2 (54,6; 65,2)
48 mesiacov	55,9 (50,1; 61,3)	52,5 (46,8; 57,9)

^a Kvartily sú odhadnuté metódou Kaplan-Meier a 95 % intervaly spoľahlivosti sú odhadnuté generalizovanou metódou Brookmeyer a Crowley.

^b Pomer rizík (HR; z angl. Hazard Ratio) je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu ako faktor; na riešenie zhodných časov (ties) sa použila Efronova metóda.

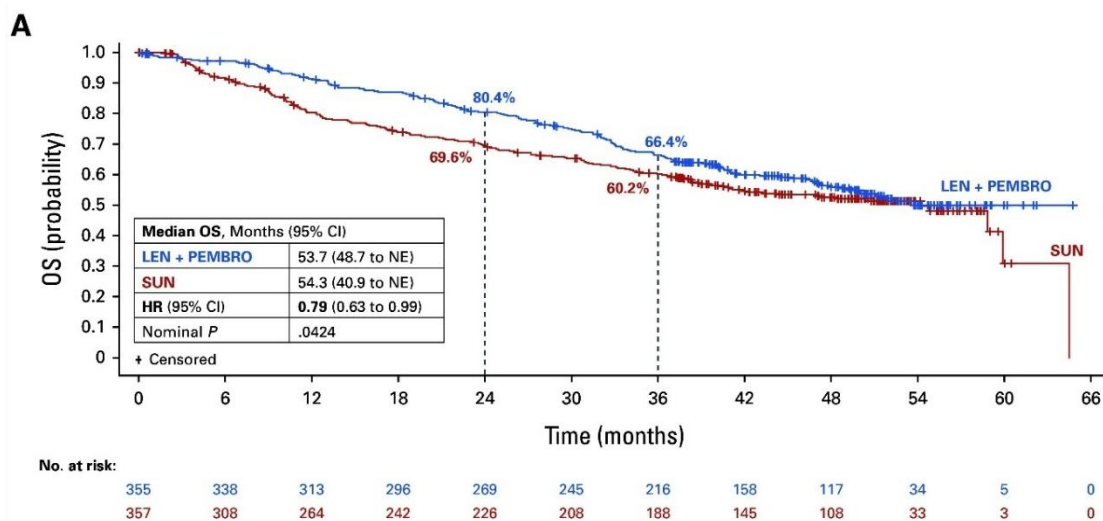
^c Stratifikované podľa geografického regiónu (Región 1: západná Európa a Severná Amerika, Región 2: zvyšok sveta) a prognostických skupín MSKCC (nízke, stredné a vysoké riziko) v systéme interaktívnej hlasovej/webovej odpovede (IxRS; z angl. Interactive Voice/ Web Response System).

^d Miera OS a 95 % intervaly spoľahlivosti sú vypočítané pomocou Kaplan-Meierovej metódy produkt-limit a Greenwoodovho vzorca.

CI – interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval); HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio), LEN – lenvatinib, NE – nevyhodnotiteľné (z angl. Not Evaluated), PEM – pembrolizumab, SUN – sunitinib

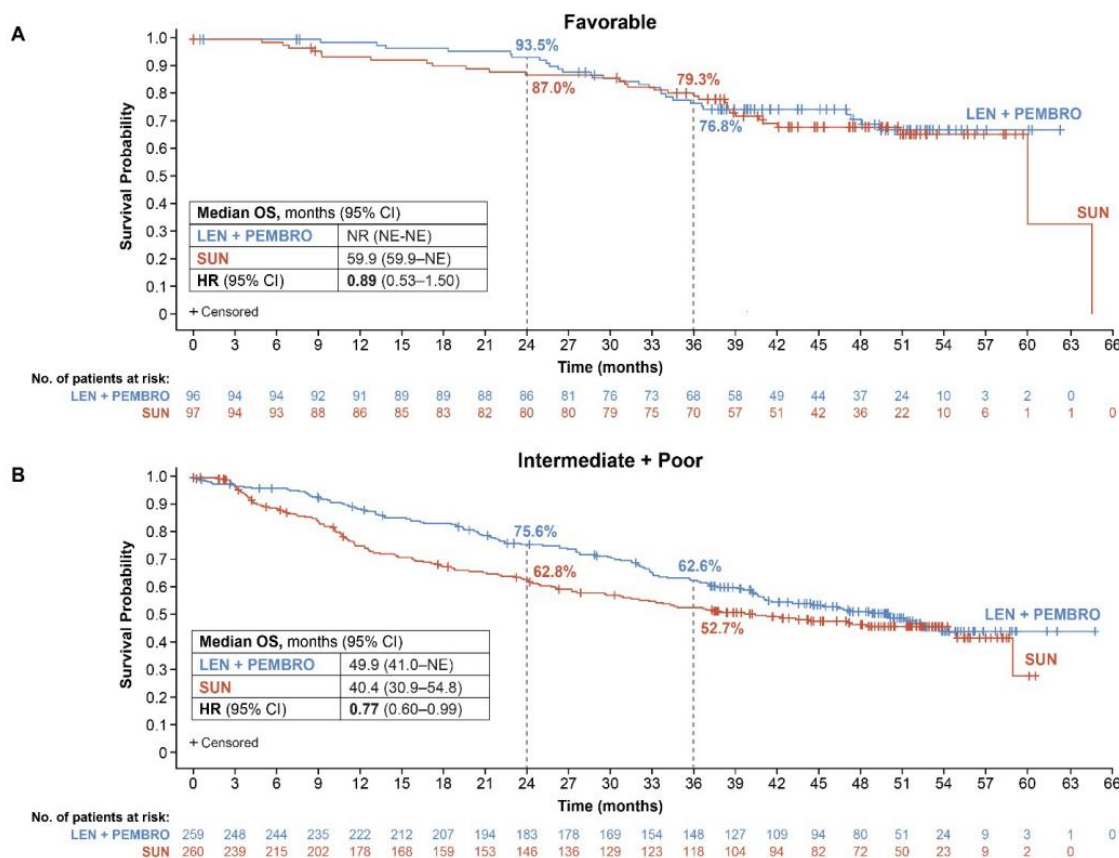
Zdroj: [1; 38]

Obrázok 4: Kaplan-Meierove krivky OS zo štúdie KEYNOTE-581 v populácii ITT, DCO 07/2022



Zdroj: [1; 38]

Obrázok 5: Kaplan-Meierove krivky OS v podskupinách podľa MSKCC prognostickej skupiny zo štúdie KEYNOTE-581, DCO 07/2022



Zdroj: [33]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [1; 38]

Detailné výsledky PFS uvádza Tabuľka 10. Obrázok 6 uvádza KM krivky PFS. KM krivky pre skupinu s dobrou a združenú skupinu so strednou/zlou prognózou podľa MSKCC uvádza Obrázok 7. V dodatočnej analýze boli pacienti zo združenej skupiny so strednou/zlou prognózou rozdelení na samostatné podskupiny (t. j. so strednou a so zlou prognózou). Hodnota HR pre pacientov so strednou prognózou bola 0,51 (95% CI: 0,40 – 0,65) a pre skupinu so zlou prognózou 0,18 (95% CI: 0,08 – 0,42) [33].

Tabuľka 10: Výsledky PFS zo štúdie KEYNOTE-581 v ITT populácii, DCO 07/2022

Ukazovateľ	PEM + LEN (N = 355)	SUN (N = 357)
Pacienti s udalosťou, n (%)	207 (58,3)	214 (59,9)
Progresia ochorenia	190 (53,5)	205 (57,4)
Úmrtie	17 (4,8)	9 (2,5)
PFS (mesiace)^a		
Medián (95 % CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Q1 (95 % CI)	10,9 (8,7; 12,3)	4,2 (3,7; 5,5)
Q3 (95 % CI)	46,5 (42,4; NE)	23,8 (18,2; 28,6)
Stratifikované HR (95 % CI) ^{b,c}	0,47 (0,38; 0,57)	–
Stratifikovaný log-rank test, p hodnota^c	< 0,001	–
Miera PFS (%) (95 % CI)^{d,e}		
48 mesiacov	24,5 (18,7; 30,7)	13,1 (8,2; 19,2)

^a Kvartily sú odhadnuté metódou Kaplan-Meier a 95 % intervaly spoľahlivosti sú odhadnuté generalizovanou metódou Brookmeyer a Crowley.

^b Pomer rizík (HR; z angl. Hazard Ratio) je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu ako faktor; na riešenie zhodných časov (ties) sa použila Efronova metóda.

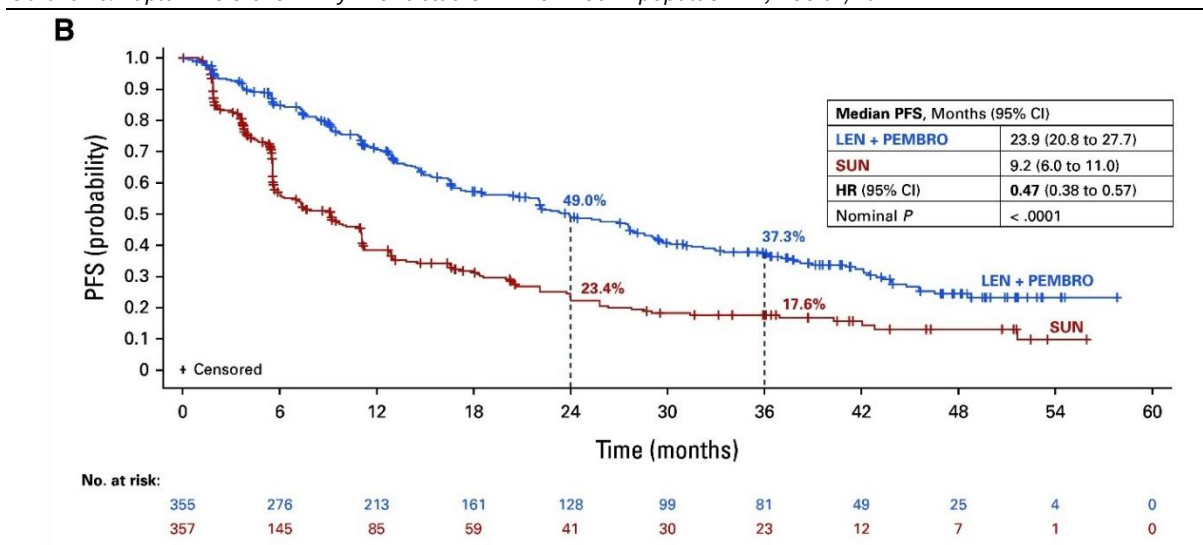
^c Stratifikované podľa geografického regiónu (Región 1: západná Európa a Severná Amerika, Región 2: zvyšok sveta) a prognostických skupín MSKCC (nízke, stredné a vysoké riziko) v systéme interaktívnej hlasovej/ webovej odpovede (IxRS; z angl. Interactive Voice/ Web Response System).^d Miera PFS a 95 % intervaly spoľahlivosti sú vypočítané pomocou Kaplan-Meierovej metódy produkt-limit a Greenwoodovho vzorca.

^e Odhady pre čas sledovania PFS sú vypočítané rovnakým spôsobom ako Kaplan-Meierov odhad PFS, avšak s obráteným významom indikačného ukazovateľa cenzurovaného záznamu a udalosti.

CI – interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval); HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio), LEN – lenvatinib, NE – nevyhodnotiteľné (z angl. Not Evaluated), PEM – pembrolizumab, SUN – sunitinib

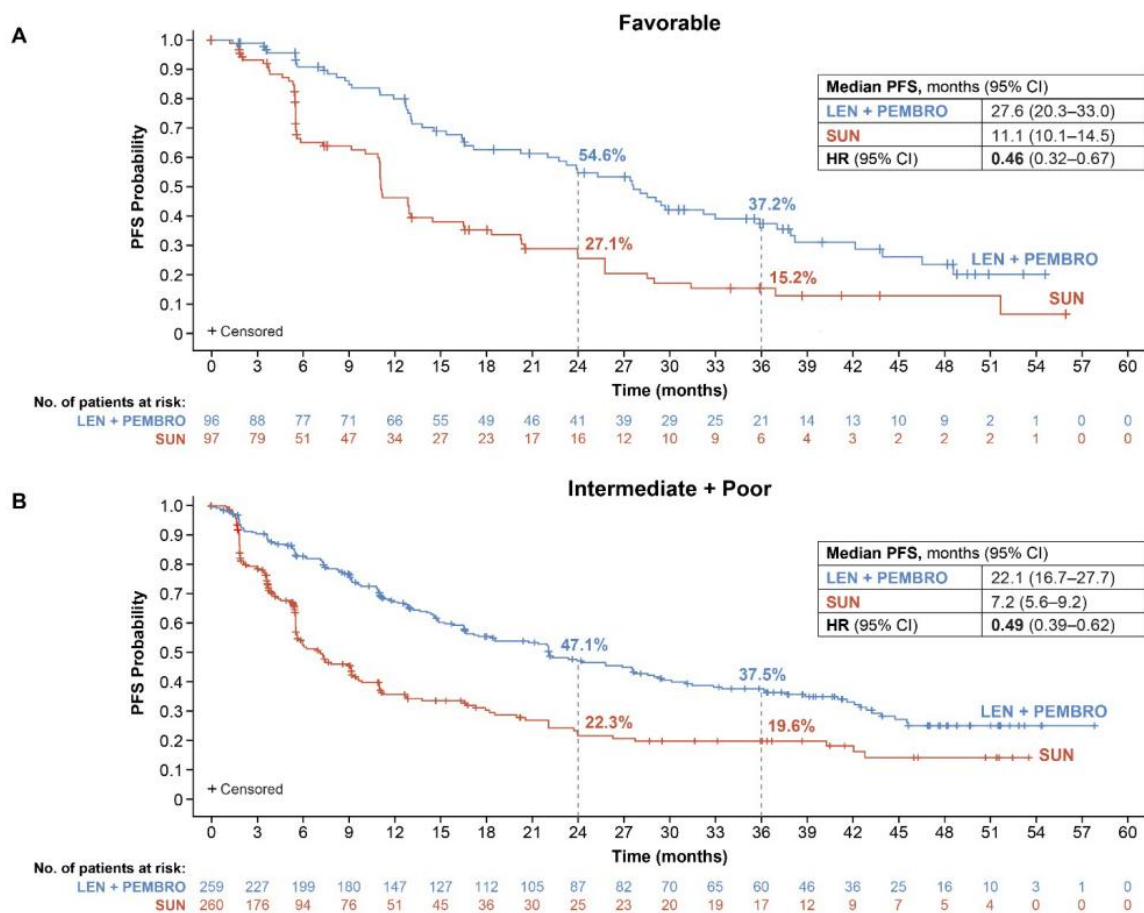
Zdroj: [1; 38]

Obrázok 6: Kaplan-Meierove krivky PFS zo štúdie KEYNOTE-581 v populácii ITT, DCO 07/2022



Zdroj: [1; 38]

Obrázok 7: Kaplan-Meierove krivky PFS v podskupinách podľa MSKCC prognostickej skupiny zo štúdie KEYNOTE-581, DCO 07/2022

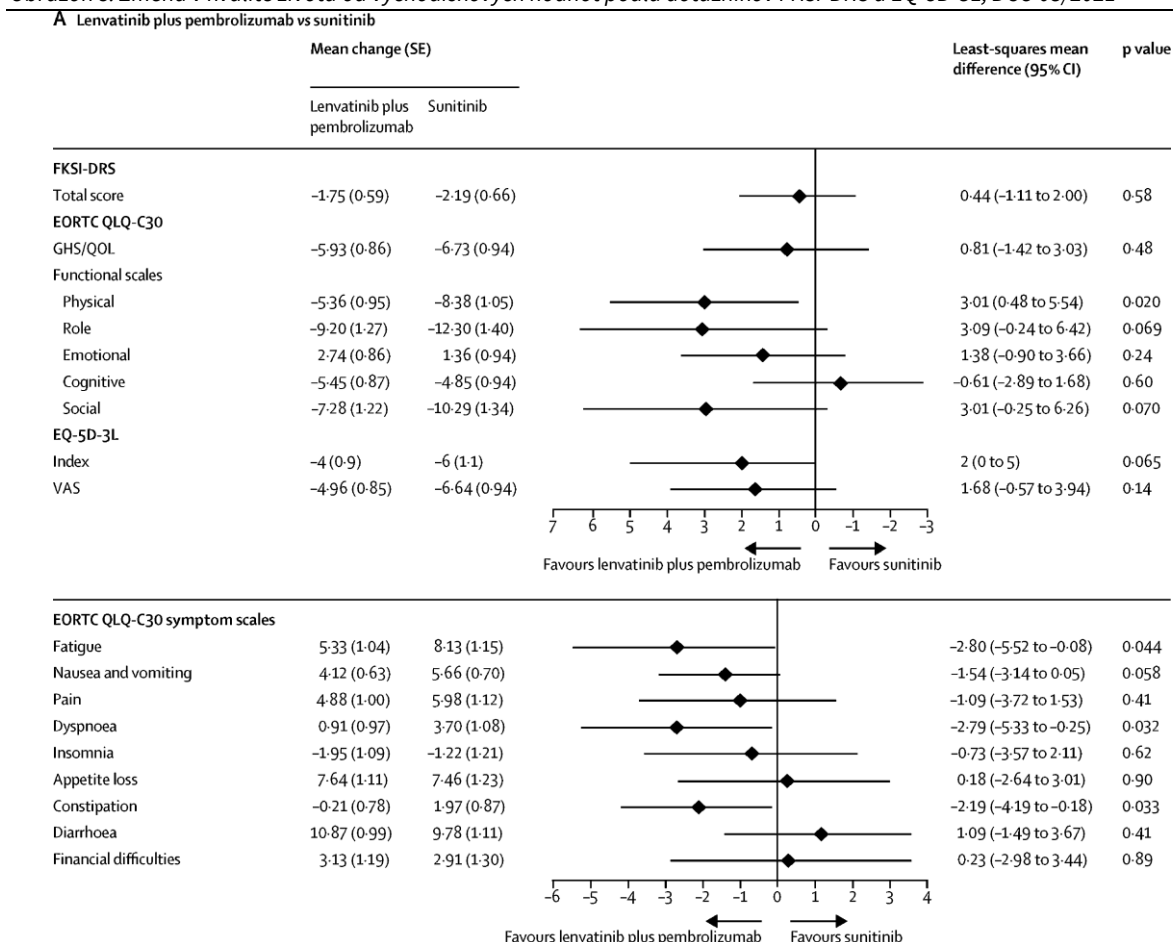


Zdroj: [33]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

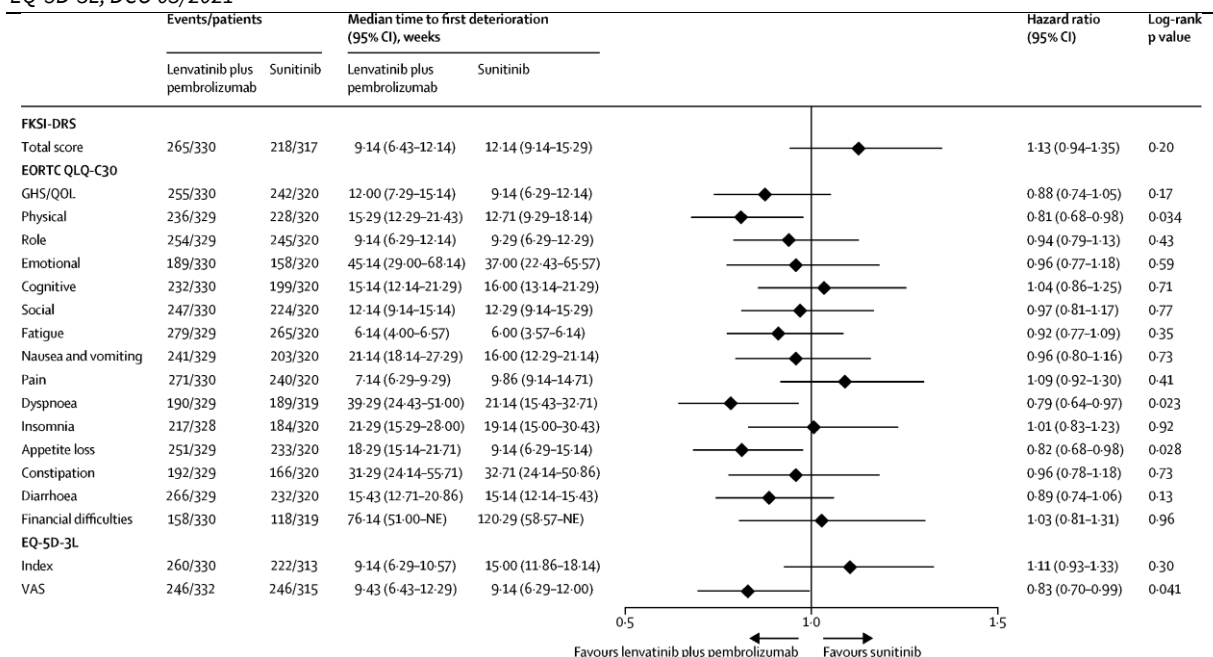
Na začiatku štúdie vyplnila HRQoL dotazníky väčšina pacientov, a to 95 % v ramene PEM + LEN a 92 % v ramene SUN, pričom kompliance bola v oboch ramenách > 90 %. Miera vyplnenia dotazníkov sa znižovala s časom, a to najmä z dôvodu vylúčenia pacientov zo štúdie. V časovom bode 30 dní po ukončení liečby (vyraďenia pacienta zo štúdie) bola miera vyplnenia dotazníkov 40 % v ramene PEM + LEN a 56 % v ramene SUN, pričom v príslušnom časovom bode bola miera compliance 80 % v ramene PEM + LEN a 84 % v ramene SUN [39].

Obrázok 8: Zmena v kvalite života od východiskových hodnôt podľa dotazníkov FKSI-DRS a EQ-5D-3L, DCO 03/2021



Zdroj: [39]

Obrázok 9: Čas do prvého zhoršenia (TFD; z angl. Time to First Deterioration) kvality života podľa dotazníkov FKSI-DRS a EQ-5D-3L, DCO 03/2021



Zdroj: [39]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Súčasťou štúdie KEYNOTE-581 bola aj analýza bezpečnosti, ktorá porovnávala bezpečnosť liečebného režimu PEM + LEN voči monoterapii SUN. Detailný popis predmetnej štúdie je uvedený v kapitole 4.1.1.

Základná charakteristika štúdií

Nižšie reportované výsledky boli analyzované v SAS populácii, ktorá bola protokolom štúdie definovaná ako populácia pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby definovanej protokolom [32]. DCO uvedených výsledkov analýzy bezpečnosti je 07/2022 [38].

Hodnotené ukazovatele

V rámci štúdie KEYNOTE-581 boli v súvislosti s bezpečnosťou vyhodnocované nasledovné parametre:

- nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAEs; z angl. Treatment-Emergent Adverse Events) akéhokoľvek stupňa;
- TEAEs, ktoré boli vyšetrovujúcim lekárom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (TR-TEAEs; z angl. Treatment-Related TEAEs);
- TEAEs a TR-TEAEs stupňov 3, 4 a 5;
- počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu kvôli výskytu TEAEs a TR-TEAEs;
- závažné TEAEs (STAEs, z angl. Serious TEAEs) a závažné TR-TEAEs (STR-TEAEs; z angl. Serious TR-TEAEs).

TEAEs [32] boli protokolom štúdie definované ako nežiaduce udalosti, ktoré:

- vo východiskovom období absentovali a vyskytli sa až počas liečby;
- sa počas liečby vyskytli znova, pričom sa vyskytovali vo východiskovom období a pred začiatkom liečby ustúpili;
- sa zhoršili počas liečby v porovnaní s východiskovým obdobím, pokiaľ je príslušná nežiaduca udalosť kontinuálna.

TR-TEAEs zahŕňajú podľa definície v protokole štúdie TEAEs, ktoré boli vyšetrovujúcim lekárom vyhodnotené ako možno alebo pravdepodobne súvisiace s podávaným liečivom, ako aj TEAEs s chýbajúcou kauzalitou, resp. neznámym pôvodom [32].

TEAEs a TR-TEAEs boli zaznamenávané v priebehu liečby a do 30 dní po podaní poslednej dávky liečby [32].

Stupeň intenzity TEAEs a TR-TEAEs bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti v 4.03 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [40] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne nežiaduce udalosti. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké nežiaduce udalosti. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké nežiaduce udalosti alebo medicínsky významné nežiaduce udalosti, 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 nežiaduce udalosti. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s nežiaduce udalosti.

STAEs a STR-TEAEs neboli protokolom štúdie definované, protokol štúdie definuje iba závažné nežiaduce udalosti (**SAEs**) všeobecne. Výsledky bezpečnosti sú však dostupné iba pre TEAEs a TR-TEAEs, pričom závažné nežiaduce udalosti (STAEs a STR-TEAEs) sú v uvedených výsledkoch reportované ako ich podmnožina. **SAE** je podľa protokolu štúdie definovaná ako akákoľvek neočakávaná zdravotná udalosť, ktorá po podaní akejkoľvek dávky vedie k úmrtiu, vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenou odchýlkou alebo chybou (u dieťaťa subjektu vystaveného danému liečivu), či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia. Ohrozenie na živote je špecifikované ako stav, kedy je pacient v bezprostrednom ohrození života v dôsledku nežiaducej udalosti v okamihu jej výskytu, nezahŕňa teda udalosti ktoré by mohli spôsobiť smrť ak by

sa vyskytli v závažnejšej forme ale by pôsobili po dlhšie obdobie. Podľa protokolu štúdie boli všetky SAEs reportované v priebehu liečby a počas 120 dní po podaní poslednej dávky liečby, alebo počas 30 dní po podaní poslednej dávky v prípade, že pacient nastúpi na ďalšiu protinádorovú liečbu, ktoréhoľvek nastane skôr [32].

Ukončenie liečby v dôsledku nežiaducej udalosti.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 10: TEAEs, ktoré sa vyskytli u $\geq 20\%$ pacientov aspoň v jednom ramene, SAS, DCO 07/2022

Preferred Term	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 352) n (%)		Sunitinib (n = 340) n (%)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Patients with any TEAEs	351 (99.7)	299 (84.9)	335 (98.5)	254 (74.7)
Diarrhea	226 (64.2)	39 (11.1)	173 (50.9)	18 (5.3)
Hypertension	202 (57.4)	102 (29.0)	146 (42.9)	67 (19.7)
Hypothyroidism	176 (50.0)	5 (1.4)	93 (27.4)	0
Fatigue	151 (42.9)	19 (5.4)	128 (37.6)	16 (4.7)
Decreased appetite	144 (40.9)	14 (4.0)	106 (31.2)	5 (1.5)
Nausea	133 (37.8)	9 (2.6)	115 (33.8)	2 (0.6)
Stomatitis	124 (35.2)	6 (1.7)	131 (38.5)	7 (2.1)
Proteinuria	117 (33.2)	35 (9.9)	48 (14.1)	11 (3.2)
Weight decreased	113 (32.1)	33 (9.4)	34 (10.0)	2 (0.6)
Dysphonia	106 (30.1)	0	15 (4.4)	0
Arthralgia	105 (29.8)	5 (1.4)	56 (16.5)	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	103 (29.3)	14 (4.0)	129 (37.9)	13 (3.8)
Vomiting	102 (29.0)	13 (3.7)	71 (20.9)	5 (1.5)
Rash	99 (28.1)	13 (3.7)	47 (13.8)	2 (0.6)
Constipation	96 (27.3)	3 (0.9)	65 (19.1)	0
Headache	86 (24.4)	2 (0.6)	57 (16.8)	3 (0.9)
Asthenia	85 (24.1)	21 (6.0)	65 (19.1)	16 (4.7)
Abdominal pain	77 (21.9)	9 (2.6)	30 (8.8)	3 (0.9)
Cough	76 (21.6)	0 (0.0)	57 (16.8)	1 (0.3)
Back pain	72 (20.5)	4 (1.1)	57 (16.8)	7 (2.1)
Anemia	53 (15.1)	10 (2.8)	69 (20.3)	19 (5.6)
Dysgeusia	45 (12.8)	1 (0.3)	95 (27.9)	1 (0.3)

TEAEs – nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events).

V prípade opakovaného výskytu TEAE u pacienta bol takýto TEAE započítaný iba raz.

Kategórie TEAEs boli kódované za využitia MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), verzia 23.0.

Zdroj: [33]

Obrázok 11: Sumár TEAEs, SAS, DCO 07/2022

Category, n (%)	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 352)	Sunitinib (n = 340)
Patients with any TEAEs	351 (99.7)	335 (98.5)
Patients with any TEAEs by worst CTCAE grade		
≥3	299 (84.9)	254 (74.7)
3	224 (63.6)	208 (61.2)
4	59 (16.8)	34 (10.0)
5	16 (4.5)	12 (3.5)
Patients with any serious TEAEs^a	194 (55.1)	122 (35.9)
Patients with any fatal TEAEs	16 (4.5)	12 (3.5)
Patients with any nonfatal serious TEAEs	192 (54.5)	120 (35.3)
Patients with^a		
TEAEs leading to study drug discontinuation ^b	154 (43.8)	57 (16.8)
Discontinuation of lenvatinib ^c	114 (32.4)	NA
Discontinuation of pembrolizumab ^d	106 (30.1)	NA
Discontinuation of both lenvatinib and pembrolizumab ^e	48 (13.6)	NA
TEAEs leading to dose reduction^b	252 (71.6)	173 (50.9)
Reduction of lenvatinib ^c	252 (71.6)	NA
TEAEs leading to study drug interruption^b	288 (81.8)	192 (56.5)
Interruption of lenvatinib ^c	272 (77.3)	NA
Interruption of pembrolizumab ^d	197 (56.0)	NA
Interruption of both lenvatinib and pembrolizumab ^e	141 (40.1)	NA
TEAEs leading to dose modification^{b,f}	314 (89.2)	247 (72.6)
Modification of lenvatinib ^c	305 (86.6)	NA
Modification of pembrolizumab ^d	197 (56.0)	NA
Modification of both lenvatinib and pembrolizumab ^e	156 (44.3)	NA

TEAEs – nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events).

V prípade opakovaného výskytu TEAE u pacienta bol takýto TEAE započítaný iba raz.

TEAEs boli klasifikované podľa CTCAE (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzie 4.03.

^a – každý pacient mohol byť zaradený do viacerých kategórií

^b – lenvatinib alebo pembrolizumab alebo sunitinib, znížené dávky nie je aplikovateľné na pembrolizumab

^c – bez ohľadu na podávanie pembrolizumabu

^d – bez ohľadu na podávanie lenvatinibu

^e – z dôvodu rovnakej TEAEs

^f – modifikácia dávky vrátane redukcie dávky a prerušenia podávania

Zdroj: [33]

Obrázok 12: Sumár TR-TEAEs, SAS, DCO 07/2022

Category, n (%)	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 352)	Sunitinib (n = 340)
Patients with any TRAEs	341 (96.9)	313 (92.1)
Patients with any TRAEs with worst CTCAE grade		
≥3	261 (74.1)	205 (60.3)
3	212 (60.2)	180 (52.9)
4	45 (12.8)	24 (7.1)
5	4 (1.1)	1 (0.3)
Patients with any serious TRAEs ^a	127 (36.1)	53 (15.6)
Patients with any fatal TRAEs ^b	4 (1.1)	1 (0.3)
Patients with any nonfatal serious TRAEs	126 (35.8)	52 (15.3)
Patients with*:		
TRAEs leading to study drug discontinuation ^c	128 (36.4)	38 (11.2)
Discontinuation of lenvatinib ^d	83 (23.6)	NA
Discontinuation of pembrolizumab ^e	92 (26.1)	NA
Discontinuation of both lenvatinib and pembrolizumab ^f	34 (9.7)	NA
TRAEs leading to dose reduction ^c	247 (70.2)	169 (49.7)
Reduction of lenvatinib ^d	247 (70.2)	NA
TRAEs leading to study drug interruption ^c	266 (75.6)	162 (47.6)
Interruption of lenvatinib ^d	245 (69.6)	NA
Interruption of pembrolizumab ^e	175 (49.7)	NA
Interruption of both lenvatinib and pembrolizumab ^f	116 (33.0)	NA
TRAEs leading to dose modification ^{c,g}	299 (84.9)	227 (66.8)
Modification of lenvatinib ^d	291 (82.7)	NA
Modification of pembrolizumab ^e	175 (49.7)	NA
Modification of both lenvatinib and pembrolizumab ^f	136 (38.6)	NA

Ako TRAEs boli v publikácii označené tie TEAEs, ktoré boli vyšetrujúcim lekárom vyhodnotené ako súvisiace s podávanou liečbou, alebo TEAEs bez posúdenia kauzality. V tomto hodnotení pre tieto udalosti používame označenie TR-TEAEs.

V prípade opakovaného výskytu TEAE u pacienta bol takýto TEAE započítaný iba raz.

Nežiaduce udalosti boli klasifikované podľa CTCAE (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzie 4.03.

^a – každý pacient mohol byť zaradený do viacerých kategórií

^b – Fatálne TRAEs v ramene PEM + LEN zahŕňali jedného pacienta so zníženou hladinou krvného kreatinínu, jedného pacienta s hypertenznou krízou, jedného pacienta s myastenickým syndrómom a jedného pacienta s autoimunitnou hepatitídou, myokarditídou, nefritídou a pneumóniou. Fatálne TRAEs v ramene SUN zahŕňali jedného pacienta so všeobecnými poruchami a reakciami v mieste podania.

^c – lenvatinib alebo pembrolizumab alebo sunitinib, znížené dávky nie je aplikovateľné na pembrolizumab

^d – bez ohľadu na podávanie pembrolizumabu

^e – bez ohľadu na podávanie lenvatinibu

^f – z dôvodu rovnakej TRAEs

^g – modifikácia dávky zahŕňa redukciiu dávky alebo prerušenie liečby

Zdroj: [33]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Internú validitu klinickej štúdie KEYNOTE-581 považujeme za adekvátnu. Pri hodnotení internej validity sme okrem hodnotenia NICE [29] využili aj hodnotenie Kanadskej agentúry pre lieky (CDA; z angl. Canada's Drug Agency) [41]. Dôvodom je skutočnosť, že hodnotenie NICE v tejto indikácii primárne využíva nepriame porovnania na odhad komparatívnej účinnosti jednotlivých liečebných režimov. Aktuálne NIHO hodnotenie je však založené na výsledkoch randomizovanej klinickej štúdie KEYNOTE-581 bez použitia nepriamych porovnaní. Z tohto dôvodu nie je metodologický rámec NICE plne prenositeľný na toto hodnotenie, keďže vychádza z odlišného typu komparatívnych dôkazov. Interná validita štúdie KEYNOTE-581 však bola popísaná v hodnotení kanadského CDA. V hodnotení internej validity zároveň uvádzame aj ďalšie, nami identifikované metodologické nedostatky štúdie.

Internú validitu a limitácie štúdie KEYNOTE-581 diskutujeme v bodoch nižšie:

- **Základné charakteristiky populácie zo štúdie KEYNOTE-581:** Populácia štúdie KEYNOTE-581 mala dostatočnú veľkosť, pričom v ramene PEM + LEN bolo zaradených 355 pacientov a v ramene SUN 357 pacientov s pokročilým ccRCC. Pacienti boli stratifikovaní podľa geografického regiónu a MSKCC prognostickej skupiny, pričom združená skupina pacientov so strednou a zlou prognózou tvorila dve tretiny celkovej populácie a skupina s dobrou prognózou jednu tretinu populácie. Podľa klinických odborníkov NICE takéto zastúpenie zodpovedá klinickej praxi a bolo typicky pozorované aj v iných štúdiách s pokročilým RCC [42; str. 5]. Charakteristiky populácie boli vo väčšine prípadov vyvážené medzi porovnávanými ramenami (s výnimkou veku a následnej liečby) a podľa klinických odborníkov NICE boli porovnateľné s charakteristikami iných klinických štúdií s pokročilým RCC. Problematiku nevyváženosti veku a následnej liečby medzi ramenami diskutujeme v bodoch nižšie:
 - Medián veku pacientov sa medzi porovnávanými ramenami mierne odlišoval. V ramene PEM + LEN bol medián veku pacientov 64 rokov a v ramene SUN 61 rokov. Zároveň v ramene PEM + LEN bol vyšší podiel pacientov (54,6 %) mladších než 65 rokov v porovnaní s ramenom SUN (53,0 %) [29; str. 50]. Nakoľko je medián veku vyšší v ramene intervencie môže potenciálne znižovať prínos v tomto ramene a generovať pozitívnu neistotu výsledkov.
 - V ramene PEM + LEN bol podiel pacientov, ktorí dostali následnú liečbu po zlyhaní prvej liečby 51,0 %, zatiaľ čo v ramene SUN to bolo 68,9 % pacientov. Formami následnej liečby boli najmä VEGFR-TKI (SUN, PAZ a iné), inhibítory PD-1/PD-L1 (PEM, NIV a iné) a mTORi (EVE a TEM). Podiel pacientov, ktorí dostali v druhej línii liečby PD-1/PD-L1 inhibítory bol v ramene PEM + LEN výrazne nižší (15,8 %) než v ramene SUN (54,6 %) [33]. Vyšší podiel pacientov s následnou liečbou v ramene komparátora by potenciálne mohol favorizovať prínos SUN v ukazovateli OS, pričom uvedená skutočnosť predstavuje pozitívnu neistotu. V rámci analýz OS z DCO 07/2022 bola okrem štandardnej analýzy OS v ITT populácii vykonaná aj adjustácia OS so zohľadnením následnej liečby. Po adjustácii dosahoval HR PEM + LEN voči SUN hodnotu 0,55 (95% CI: 0,44 – 0,69) [38; 33]. Uvedené výsledky naznačujú lepšiu účinnosť PEM + LEN v OS po adjustácii so zohľadnením následnej liečby – tieto výsledky je však nutné interpretovať s opatrnosťou, keďže ich charakter je výhradne exploratívny a nemožno z nich jednoznačne posudzovať prínos hodnotenej intervencie.
- **Nízke zastúpenie pacientov so zlou prognózou:** Prevažná časť pacientov vstupujúcich do štúdie patrila v čase začiatku liečby do dobrej, alebo strednej prognostickej skupiny. Zastúpenie pacientov patriacich do zlej prognostickej skupiny bolo nízke (9 % v ramene PEM + LEN a 9 % v ramene SUN podľa MSKCC; 9,3 % v ramene PEM + LEN a 10,4 % v ramene SUN podľa IMDC). Hoci boli analýzy účinnosti prezentované aj pre pacientov so zlou prognózou, táto skupina nepredstavovala primárnu populáciu, pre ktorú bola štúdia štatisticky dimenzovaná. Analýzy v jednotlivých prognostických podskupinách, vrátane pacientov so zlou prognózou, sú spojené s neistotou, ktorá je ďalej zvýšená nízkym počtom pacientov v tejto podskupine. Prínos intervencie u pacientov patriacich do zlej prognostickej podskupiny preto považujeme za neistý.
- **Otvorený dizajn štúdie:** Štúdia KEYNOTE-581 mala otvorený dizajn – pacienti i vyšetrujúci lekári boli oboznámení s liečbou (PEM + LEN alebo SUN), ktorá im bola podávaná, resp. ktorú administrovali pacientom. Dvojité zaslepenie je štandardným prístupom v klinickom testovaní, jeho absencia vytvára

možnosť potenciálneho skreslenia pri hodnotení pacientami reportovaných ukazovateľov (PRO; z angl. Patient-Reported Outcome), napr. kvality života. V prípade získavania údajov o kvalite života nie je pri otvorenom dizajne štúdie možné aplikovať prístupy, ktoré by zamedzili vzniku skreslenia výsledkov takým spôsobom, ako napr. v prípade PFS.

- **Výsledky kvality života:** Pre vyhodnotenie kvality života boli využité dotazníky EQ-5D-3L, FKSI a EORTC QLQ-C30. Zatiaľ čo FKSI je špecifický dotazník, ktorý bol validovaný u pacientov s RCC s preukázanou spoľahlivosťou a citlivosťou, zvyšné dva uvedené sú všeobecné dotazníky využívané v onkológii. Klinickí experti pre CDA uviedli, že všetky tri uvedené škály sú vhodné na vyhodnotenie PRO u pacientov s RCC [41]. Spoločná miera vyplnenia uvedených dotazníkov bola v ramene PEM + LEN v 28. cykle 43,9 % a v ramene SUN v 12. cykle 47,9 % [43]. Uvedený stav odráža prirodzený pokles dostupných HRQoL dát počas štúdie, čo podľa odborníkov z CDA robí hodnotenie kvality života viac neistým [39; 41]. Na druhej strane je neistota spojená s hodnotením kvality života znížená relatívne vysokou a stabilnou komplianciou medzi pacientami zotrávajúcimi v štúdii.
- **Porovnanie výskytu nežiaducich udalostí medzi liečebnými ramenami:** Medián trvania liečby v ramene PEM + LEN bol 22,6 mesiaca. Medián trvania liečby v ramene SUN bol nižší, a to 7,8 mesiaca. Rozdiel v trvaní liečby mohol ovplyvniť výsledné zastúpenie nežiaducich udalostí v oboch ramenách, pričom je očakávané, že dlhšia expozícia liečbe v ramene PEM + LEN (v porovnaní s ramenom SUN) bude spojená aj s vyšším výskytom nežiaducich udalostí v tomto ramene [33; 41].
- **Informatívne cenzurovanie dát PFS:** V prípade ukazovateľa PFS sa cenzurovanie riadi podľa pravidiel FDA [32]. Podľa nich sú pacienti prechádzajúci na následnú liečbu cenzurovaní v čase posledného hodnotenia nádoru pred začiatkom následnej liečby, pričom takéto cenzurovanie považujeme za informatívne – cenzurovaní sú pacienti, u ktorých existuje významná potreba prechodu na následnú liečbu, t. j. tí, ktorí sú v horšom zdravotnom stave. Takýto prístup k cenzurovaniu pacientov môže vo výsledku nadhodnocovať prínos v ukazovateli PFS.
- **Proporcionalita rizík:** Proporcionalita rizík v OS sa na základe vizuálneho hodnotenia KM kriviek javí byť porušená. Výskumná skupina (AG; z angl. Assessment Group) NICE v hodnotení výsledkov OS z DCO 03/2021 (t. j. starší než DCO vyššie uvedených výsledkov) uviedla, že interpretácia výsledkov OS je komplikovaná, pretože proporcionalita rizík bola počas sledovania porušená. DR v rámci farmakoekonomickej časti FER doložil [REDACTED].
- **Zrelosť výsledkov OS:** V rámci výsledkov v ukazovateli OS bolo k najaktuálnejšiemu DCO 07/2022 zaznamenaných 149 udalostí (42,0 %) v ramene PEM + LEN a 159 udalostí (44,5 %) v ramene SUN. Uvedené dáta predstavujú vzhľadom na nízky počet OS udalostí, ako aj nedosiahnutie hornej hranice CI mediánu OS istú mieru neistoty.

Externá validita

Externú validitu klinickej štúdie KEYNOTE-581 považujeme za adekvátnu. Hodnotenie externej validity bolo založené na posúdení prenositeľnosti charakteristík študijnej populácie a výsledkov klinickej štúdie do podmienok slovenskej klinickej praxe. Za zdroje neistoty na úrovni externej validity považujeme:

- **Nesúlad medzi navrhovaným IO a predloženým klinickým dôkazom z hľadiska podtypu RCC:** DR v rámci pôvodnej žiadosti o rozšírenie IO lieku Keytruda predložil ako klinický dôkaz štúdiu KEYNOTE-581, ktorej inklúznym kritériom bol RCC so svetlobunkovým komponentom. DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 predložil klinický dôkaz pre pacientov s nesvetlobunkovým RCC v podobe štúdie KEYNOTE-B61 (podrobnejšie v časti 9.5). DR v požadovanom IO nešpecifikuje podtyp RCC, t. j. požaduje úhradu pre širšiu populáciu než pre akú bol predložený klinický dôkaz v dostatočnej metodologickej kvalite. Nakoľko DR navrhované IO nezohľadňuje inklúzne kritérium štúdie KEYNOTE-581, v prípade kategorizácie odporúčame zvážiť doplnenie podtypu RCC do IO.
- **Nesúlad medzi IO a predloženým klinickým dôkazom z hľadiska výkonnostného stavu pacientov:** Karnofského výkonnostný stav ≥ 70 bol inklúznym kritériom štúdie KEYNOTE-581. Karnofského výkonnostný stav ≥ 70 zodpovedá ECOG výkonnostnému stavu 0 – 1 [26]. DR v navrhovanom IO nezohľadňuje toto inklúzne kritérium, t. j. požaduje úhradu pre širšiu populáciu než pre akú bol predložený

klinický dôkaz v dostatočnej metodologickej kvalite. Odporúčame preto v prípade kategorizácie zvážiť doplnenie ECOG výkonnostného stavu 0 – 1 do IO.

- **Možné odchýlky medzi populáciou v štúdiu a populáciou v slovenskej klinickej praxi z hľadiska komorbidít:** Zo štúdie KEYNOTE-581, ktorá je hlavným klinickým dôkazom pre toto hodnotenie boli na základe definovaných exklúzných kritérií vylúčení pacienti s mozgovými metastázami, pacienti, ktorí mali nadlimitné výsledky laboratórných testov (proteinúria, glukóza či cholesterol), ako aj imunodeficientní pacienti a pacienti s vybranými autoimunitnými, kardiovaskulárnymi a niektorými ďalšími ochoreniami. DR navrhované IO nezohľadňuje žiadne z uvedených exklúzných kritérií. Časť pacientov, ktorí by predmetnú liečbu dostávali v slovenskej klinickej praxi by z dôvodu prítomnosti komorbidít mohla mať horšiu prognózu, alebo efekt liečby než bolo pozorované v štúdiu.
- **Podiel prognostických skupín:** Na úrovni prenositeľnosti výsledkov štúdie KEYNOTE-581 vytvára neistotu i nedostupnosť informácií o zložení slovenskej populácie pacientov z hľadiska MSKCC prognostických skupín. Vzhľadom na uvedené nie je možné určiť, nakoľko bude zastúpenie slovenských pacientov v rôznych prognostických skupinách zodpovedať zloženiu populácie v klinickej štúdiu KEYNOTE-581.

4.5.2 Limitácie hodnotenia

Chýbajúce porovnanie účinnosti a bezpečnosti PEM + LEN s komparátorom PAZ

DR v rámci žiadosti o rozšírenie IO lieku Keytruda v kombinácii s LEN pre liečbu dospelých pacientov s pokročilým RCC nedodal žiadne priame, ani nepriame porovnanie hodnoteného liečebného režimu s komparátorom PAZ. DR v rámci klinickej časti FER bližšie nepopísal porovnanie PEM + LEN voči PAZ, pričom vo farmakoekonomickej časti FER uvádza, že predpokladá rovnakú klinickú účinnosť PAZ a SUN na základe hodnotení anglického NICE, č. TA542 a TA645. V rámci hodnotenia TA542 NICE predpokladá podobnú klinickú účinnosť SUN a PAZ na základe štúdie COMPARZ [44; str. 6]. Hodnotenie NICE TA645 v súčasnosti nie je dostupné a bolo nahradené jeho aktualizáciou, t. j. hodnotením TA1120. V rámci tohto hodnotenia NICE akceptoval nepriame porovnanie hodnotenej intervencie s PAZ prostredníctvom sieťovej metaanalýzy, v ktorej sú komparátory SUN a PAZ prepojené prostredníctvom štúdie COMPARZ. Konzistentnosť odhadov účinnosti v rámci tejto siete podporuje predpoklad porovnateľnej účinnosti medzi komparátormi SUN a PAZ [45; str. 7 – 8].

Štúdia COMPARZ bola dizajnovaná na preukázanie non-inferiority PAZ voči SUN v ukazovateli PFS. Výsledky predmetnej štúdie preukázali v PFS non-inferioritu PAZ voči SUN (HR 1,05; 95 % CI 0,90 – 1,22) [46]. OS bolo v štúdiu COMPARZ medzi ramenami podobné, avšak bez formálneho preukázania non-inferiority (HR 0,91; 95 % CI, 0,76 – 1,08) [47]. Na základe výsledkov uvedenej štúdie pre potreby aktuálneho hodnotenia akceptujeme predpoklad podobného účinku SUN a PAZ. Vzhľadom na dizajn štúdie (preukázanie non-inferiority PFS) existuje neistota spojená so skutočnosťou, že preukázanie non-inferiority nevylučuje možnú lepšiu klinickú účinnosť PAZ. Existujú pritom indície, že účinnosť PAZ môže byť lepšia ako účinnosť SUN. Veľkosť prínosu PEM + LEN voči SUN a voči PAZ sa teda môže líšiť – prínos voči PAZ môže byť nižší, ako voči SUN.

Podľa výsledkov bezpečnosti zo štúdie COMPARZ na 1 102 pacientoch (n(SUN) = 548, n(PAZ) = 554) s DCO v 05/2012 bol výskyt nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa v ramenách podobný (73 % pacientov v ramene so SUN a 74 % pacientov v ramene s PAZ). Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu kvôli výskytu nežiaducich udalostí, bol nižší v ramene so SUN (20 % v ramene so SUN a 24 % v ramene s PAZ) [47]. Pre účely aktuálneho hodnotenia považujeme bezpečnosť SUN a PAZ za podobnú.

Porovnanie kvality života pacientov liečených PEM + LEN voči pacientom liečených PAZ nie je k dispozícii.

4.5.3 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos liečebného režimu PEM + LEN voči SUN bol na základe štúdie KEYNOTE-581 preukázaný u dospelých pacientov s pokročilým RCC so svetlobunkovým komponentom a Karnofského výkonnostným stavom $\geq$ 70. Za preukázaný považujeme aj prínos PEM + LEN voči komparátoru PAZ, a to na základe štúdie COMPARZ, ktorá preukázala non-inferioritu PAZ voči SUN.

Štúdia COMPARZ preukázala u pacientov s pokročilým ccRCC vo výkonnostnom stave zodpovedajúcom skóre 0 – 1 na škále ECOG non-inferioritu PAZ voči SUN v PFS (HR 1,05; 95 % CI: 0,90 – 1,22). OS bolo

v štúdiu COMPARZ medzi ramenami podobné (HR 0,91; 95 % CI: 0,76 – 1,08), avšak bez formálneho preukázania non-inferiority. **Bezpečnostný profil oboch liečob považujeme za podobný.** Výskyt nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa bol v ramenách podobný (73 % pacientov v ramene so SUN a 74 % pacientov v ramene s PAZ). Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu, bol nižší v ramene so SUN (20 % v ramene so SUN a 24 % v ramene s PAZ). Predpoklad rovnakej veľkosti prínosu PEM + LEN voči PAZ a PEM + LEN voči SUN je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z dizajnu štúdie navrhnutého pre preukázanie non-inferiority PAZ voči SUN. Preukázanie non-inferiority PAZ voči SUN nevylučuje možnú lepšiu klinickú účinnosť PAZ. Neistota vyplýva tiež z otáznej prenositeľnosti výsledkov štúdie COMPARZ na pacientov zo štúdie KEYNOTE-581, ako aj z otvoreného dizajnu v prípade oboch uvedených štúdií [46; 47; 38].

Liečba PEM + LEN preukázala prínos voči SUN v predĺžení OS. Pre ukazovateľ OS s mediánom sledovania 49,8 mesiaca (medzikvartilové rozpätie (IQR; z angl. Interquartile Range): 41,4 - 53,1) v ramene PEM + LEN a 49,4 mesiaca (IQR: 41,6 - 52,8) v ramene SUN bol medián OS v ramene PEM + LEN 53,7 mesiaca (95% CI: 48,7 – nevyhodnotiteľná horná hranica (NE; z angl. Not Evaluated)) a v ramene SUN 54,3 mesiaca (95 % CI: 40,9 – NE). Hodnota HR pre OS bola 0,79 (95 % CI: 0,63 – 0,99; $p = 0,0424$). Uvedený výsledok je štatisticky významný. V ramene PEM + LEN bolo zaznamenaných 149 OS udalostí (42,0 %) a v ramene SUN 159 OS udalostí (44,5 %). Miera OS v 48. mesiaci bola 55,9 % (95 % CI: 50,1 – 61,3) v ramene PEM + LEN a 52,5 % (95 % CI: 46,8 - 57,9) v ramene SUN [38].

Výsledky OS podľa prognostických skupín

- Podskupina s dobrou prognózou podľa MSKCC: HR = 0,89 (95 % CI: 0,53 – 1,50).
- Podskupina so strednou a zlou prognózou podľa MSKCC: HR = 0,77 (95 % CI: 0,60 – 0,99). HR bolo stanovené aj samostatne pre pacientov so strednou prognózou (HR = 0,81; 95 % CI: 0,62 – 1,06) a pre pacientov so zlou prognózou (HR = 0,59; 95 % CI: 0,31 – 1,12).

Hoci vyhodnotenie OS v rámci MSKCC preddefinovaných prognostických skupín bolo naplánované v štatistickom pláne štúdie (SAP; z angl. Statistical Analysis Plan) [48], tieto analýzy nemajú dostatočnú štatistickú silu ani kontrolu multiplicity pre posúdenie heterogenity účinku. Rozdiely v odhade efektu liečby v rôznych prognostických skupinách je preto nutné interpretovať s opatrnosťou. Dodatočnú neistotu pri interpretácii výsledkov OS predstavuje aj skutočnosť, že horná hranica CI prekročila hodnotu 1 v každej individuálnej podskupine (dobrá, stredná a zlá prognóza). Vzhľadom na neistotu odhadov v jednotlivých podskupinách preto nemožno spoľahlivo posúdiť konzistentnosť efektu liečby v ukazovateli OS naprieč prognostickými skupinami.

Prínos PEM + LEN v OS v porovnaní s PAZ považujeme, na základe predpokladu o podobnej účinnosti SUN a PAZ, pre potreby aktuálneho hodnotenia za preukázaný.

Liečba PEM + LEN preukázala prínos voči SUN v predĺžení PFS. Pre ukazovateľ PFS s mediánom sledovania 39,2 mesiaca (IQR: 22,1 – 48,5) v ramene PEM + LEN a 20,6 mesiaca (IQR: 5,5 – 41,2) v ramene SUN bol dosiahnutý HR = 0,47 (95 % CI: 0,38 – 0,57; $p < 0,001$). Uvedený výsledok je štatisticky významný. Medián PFS v ramene PEM + LEN bol 23,9 mesiaca (95 % CI: 20,8 – 27,7) a v ramene SUN 9,2 mesiaca (95 % CI: 6,0 – 11,0). V ramene PEM + LEN bolo dokopy zaznamenaných 207 (58,3 %) PFS udalostí, z ktorých 17 bolo úmrtí, pričom v ramene SUN bolo zaznamenaných 214 (59,9 %) udalostí, z ktorých 9 bolo úmrtí. Miera PFS v 48. mesiaci bola 24,5 % (95 % CI: 18,7 – 30,7) v ramene PEM + LEN a 13,1 (95 % CI: 8,2 – 19,2) v ramene SUN [38]. PFS dáta považujeme za zrelé a dostatočné na preukázanie prínosu.

Výsledky PFS podľa prognostických skupín

- Podskupina s dobrou prognózou podľa MSKCC: HR = 0,46 (95 % CI: 0,32 – 0,67).
- Podskupina so strednou a zlou prognózou podľa MSKCC: HR = 0,49 (95 % CI: 0,39 – 0,62). HR pre pacientov so strednou prognózou bol 0,51 (95% CI: 0,40 – 0,65) a pre skupinu so zlou prognózou 0,18 (95 % CI: 0,08 – 0,42) [35].

Prínos PEM + LEN v PFS v porovnaní s PAZ považujeme, na základe predpokladu o podobnej účinnosti SUN a PAZ, pre potreby aktuálneho hodnotenia za preukázaný.

Prínos PEM + LEN voči SUN v kvalite života nepovažujeme za preukázaný. Výsledky analýzy kvality života zo štúdie KEYNOTE-581 (DCO 03/2021) v rámci jednotlivých dotazníkov boli nasledovné:

- **EQ-5D-3L:** zmena oproti východiskovému skóre bola v ramene PEM + LEN -4 a v ramene SUN -6 bodov indexovej stupnice, pričom priemerný rozdiel medzi ramenami bol 2 body (95 % CI: 0 – 5, $p = 0,065$);
- **EQ-5D-VAS:** zmena oproti východiskovému skóre bola v ramene PEM + LEN -4,96 a v ramene SUN -6,64, pričom priemerný rozdiel medzi ramenami bol 1,68 (95 % CI: -0,57 – 3,94; $p = 0,14$);
- **FKSI-DRS:** priemerný rozdiel zmeny od východiskového skóre medzi ramenami bol 0,44 (95 % CI: -1,11 – 2,00; $p = 0,58$) [39].

Komparatívne výsledky kvality života PEM + LEN voči PAZ nie sú dostupné.

Bezpečnostný profil PEM + LEN považujeme v porovnaní so SUN za horší. Z celkového počtu pacientov (n (PEM + LEN) = 352 a n (SUN) = 340) sa akékoľvek STEAEs vyskytli u 194 pacientov (55,1 %) v ramene PEM + LEN a u 122 pacientov (35,9 %) v ramene SUN. Akékoľvek STR-TEAEs sa vyskytli u 127 pacientov v ramene PEM + LEN (36,1 %) a u 53 pacientov v ramene SUN (15,6 %). Fatálne TEAEs sa vyskytli u 16 (4,5 %) pacientov v ramene PEM + LEN a u 12 (3,5 %) pacientov v ramene SUN. Fatálne TR-TEAEs sa vyskytli u 4 (1,1 %) pacientov v ramene PEM + LEN a u 1 (0,3 %) pacienta v ramene SUN [33]. Výsledky komparatívnej bezpečnosti štúdie KEYNOTE-581 poukázali na zvýšený výskyt TEAEs stupňa ≥ 3 v ramene PEM + LEN (299 pacientov, 84,9 %) oproti ramenu SUN (254 pacientov, 74,7 %). TR-TEAEs stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 261 pacientov (74,1 %) v ramene PEM + LEN a u 205 pacientov (60,3 %) v ramene SUN. Výskyt TEAEs, ktoré viedli k ukončeniu liečby sa líšil medzi sledovanými ramenami; liečbu ukončilo 154 pacientov (43,8 %) v ramene PEM + LEN a 57 pacientov (16,8 %) v SUN. TR-TEAEs, ktoré viedli k ukončeniu liečby sa vyskytli u 128 (36,4 %) pacientov v ramene PEM + LEN a u 38 (11,2 %) pacientov v ramene SUN. V ramene PEM + LEN bol dlhší medián trvania liečby, čo môže mať vplyv na celkové zastúpenie nežiaducich udalostí v tomto ramene.

Komparatívne výsledky bezpečnosti PEM + LEN voči PAZ nie sú dostupné. V rámci výsledkov štúdie COMPARZ bol výskyt nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa v ramene SUN a PAZ podobný (73 % pacientov v ramene SUN a 74 % pacientov v ramene PAZ).

Hlavnou limitáciou internej validity je otvorený dizajn štúdie, ktorý môže vytvárať istú mieru skreslenia reportovaných výsledkov. Ďalšími limitáciami na úrovni internej validity sú nevyrovnané zastúpenie následnej liečby medzi porovnávanými ramenami, nízke zastúpenie pacientov so zlou prognózou podľa MSKCC vo východiskovej populácii, rôzny medián trvania liečby s ohľadom na vyhodnotenie bezpečnosti medzi ramenami, informatívne cenzurovanie dát PFS, [REDACTED] a neistá zrelosť výsledkov OS.

Hlavnou limitáciou externej validity je dodanie klinického dôkazu v dostatočnej metodologickej výhradne pre pokročilý svetlobunkový RCC u pacientov s Karnofského výkonnostným stavom ≥ 70 pri DR navrhovanom IO, ktoré tieto parametre nezohľadňuje. Ďalšími limitáciami na úrovni externej validity sú možné odchýlky medzi populáciou v klinickej štúdii a reálnou populáciou pacientov v slovenskej praxi, najmä z hľadiska prítomnosti komorbidít a príslušnosti k prognostickej skupine.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR v rámci žiadosti o rozšírenie IO lieku Keytruda predložil model rozdeleného prežívania (PSM; z angl. Partitioned Survival Model) s tromi navzájom sa vylučujúcimi zdravotnými stavmi. Pacienti do modelu vstupujú v stave bez progresie (PF; z angl. Progression-Free), z ktorého môžu prechádzať do stavu progresívneho ochorenia (PD; z angl. Progressed Disease), alebo bez predchádzajúcej progresie priamo do stavu Smrť (Death). Zo stavu PD pacienti prechádzajú výhradne do kumulatívneho stavu smrti (Obrázok 13).

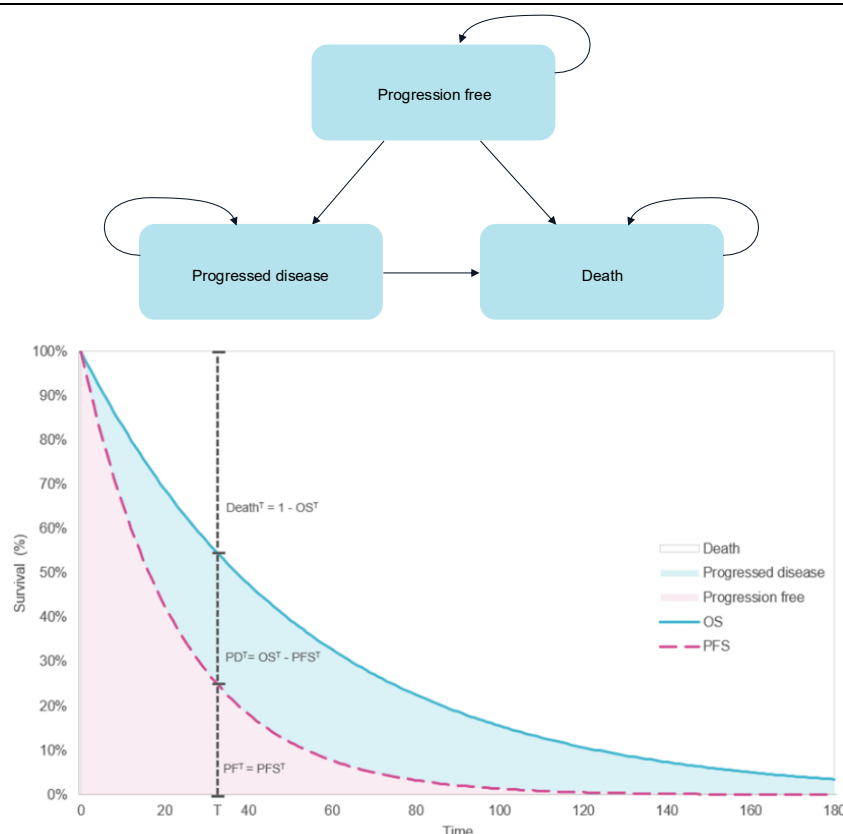
Podiel pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch DR modeluje za využitia extrapolovaných kriviek OS a PFS nasledovným spôsobom:

- podiel pacientov v stave pred progresiou je daný hodnotou PFS,
- podiel pacientov v stave po progresii je odvodený ako rozdiel OS – PFS,
- podiel pacientov v stave smrť je daný rozdielom 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 13).

V modeli sú zahrnuté komparátory SUN a PAZ. DR pre porovnanie PEM + LEN voči SUN využíva klinické dáta zo štúdie KEYNOTE-581. DR predpokladá rovnakú účinnosť SUN a PAZ na základe klinickej štúdie COMPARZ (viac v časti 4.5.2). Náklady na primárnu liečbu sú modelované pomocou údajov o čase do ukončenia liečby (TTD; Time to Discontinuation) zo štúdie KEYNOTE-581. Zastúpenie následnej liečby DR prevzal zo štúdie KEYNOTE-581 a upravil ho podľa klinickej praxe na Slovensku, pričom následná liečba vstupuje iba do výpočtu nákladov. V analýze nákladovej efektívnosti je použitá perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti, časový horizont 40 rokov, ktorý predstavuje celoživotný časový horizont a diskontácia vo výške 5 % pre prínosy i náklady. Dĺžka modelovaného cyklu je 7 dní. Vzhľadom na dĺžku cyklu DR v základnom scenári neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Obrázok 13: Schéma PSM predloženého DR



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme typ modelu. PSM je v onkológii štandardne používaným typom modelu pre analýzu nákladovej efektívnosti. Evidujeme, že pre NICE [29] a CDA [41] DR predložil rovnaký typ modelu s rovnakým rozdelením zdravotných stavov. Modely dodané DR pre NICE a CDA sa od modelu predloženého pre toto hodnotenie líšia uvažovanými komparátormi, ktoré boli zvolené individuálne na základe prognostickej skupiny podľa IMDC. Oba uvedené modely vychádzajú z klinických dát štúdie KEYNOTE-581 z DCO 08/2020, teda zo starších klinických dát v porovnaní s modelom predloženým pre toto hodnotenie.

Akceptujeme základné nastavenie modelu. Model obsahuje všetky relevantné komparátory. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou [30]. Absenciu korekcie na polovicu cyklu považujeme pri zvolenej dĺžke cyklu za adekvátne nastavenie, ktorého zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme spôsob zapracovania diskontácie po jednotlivých cykloch v základnom scenári DR už od 2. cyklu. Externá hodnotiaca skupina (EAG; z angl. External Assessment Group) pre NICE uviedla, že aplikovanie diskontácie od 1. cyklu považuje za chybné, pričom toto nastavenie EAG upravila tak, aby diskontácia začínala od 2. roku [29, str. 102]. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.2 Populácia

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR týkajúce sa charakteristík vstupnej populácie. Pri podiele mužov ■■■ % je priemerný vek vstupnej populácie ■■■ rokov a priemerná hmotnosť ■■■ kg. Uvedené charakteristiky vychádzajú z ITT populácie štúdie KEYNOTE-581, pričom DR pri ich výpočte zohľadňuje pacientov zo všetkých troch liečebných ramien (PEM + LEN, LEN + EVE, SUN). Predmetom hodnotenia je však porovnanie PEM + LEN voči SUN, a preto rameno LEN + EVE nie je pre predmetné hodnotenie relevantné. Z metodického hľadiska nepovažujeme za opodstatnené zahrnutie pacientov z ramena LEN + EVE do výpočtu charakteristík populácie vstupujúcej do modelu, keďže títo pacienti nereprezentujú ani hodnotenú intervenciu (PEM + LEN),

ani komparátor (SUN). Vylúčením ramena LEN + EVE by sa analyzovaná populácia zmenšila približne o jednu tretinu. Zároveň by podľa vykonanej analýzy došlo k zníženiu pomeru inkrementálnych nákladov a prínosov (ICUR; z angl. Incremental Cost-Utility Ratio). V žiadosti o súčinnosť č. 2 sme preto žiadali DR o objasnenie postupu pri zahrnutí pacientov z ramena LEN + EVE do výpočtu charakteristík a ďalších nastavení relevantných pre hodnotenie farmakoekonomického modelu (FEM). DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že zahrnutie ramena LEN + EVE vychádza zo snahy zvýšiť robustnosť a kredibilitu vstupných údajov. Zároveň bol podľa DR rovnaký prístup uplatnený aj NICE v hodnotení predmetnej kombinácie PEM + LEN [29]. Vzhľadom na argumenty DR a dopad zmeny na výslednú hodnotu ICUR akceptujeme prístup DR a uvedené nastavenie považujeme za zdroj pozitívnej neistoty.

5.1.3 Klinická účinnosť

Zdroj dát klinickej účinnosti

Akceptujeme zdroj dát klinickej účinnosti. Predložený FEM obsahuje údaje o účinnosti (OS a PFS) z najaktuálnejšieho DCO (07/2022) štúdie KEYNOTE-581. Extrapolované KM dáta OS považujeme vzhľadom na nízky počet udalostí (42,0 % v ramene PEM + LEN a 44,5 % v ramene SUN) za nezrelé. Neistota vyplývajúca z extrapolácie takýchto dát je minimalizovaná nižšie popísaným výberom klinicky plauzibilných extrapolácií v NIHO nastavení.

Akceptujeme s neistotou predpoklad DR o rovnakej klinickej účinnosti SUN a PAZ na základe výsledkov štúdie COMPARZ. Uvedený predpoklad bol akceptovaný hodnotiacou komisiou (AC; z angl. Appraisal Committee) pre NICE, pričom EAG potvrdila, že využitie predpokladu o klinickej ekvivalentnosti SUN a PAZ je vhodné pre porovnanie PEM + LEN voči relevantným komparátorom [29; str. 99]. S ohľadom na uvedené skutočnosti DR modeluje účinnosť PAZ aplikovaním konštantného HR = 1 na krivky OS a PFS pre rameno SUN. Nakoľko bola štúdia COMPARZ dizajnovaná na preukázanie non-inferiority PAZ voči SUN, nie je možné vylúčiť, že prínos PEM + LEN voči PAZ je nižší ako prínos PEM + LEN voči SUN, čo predstavuje určitú mieru neistoty. Problematika predpokladu rovnakej účinnosti SUN a PAZ je detailne diskutovaná v časti 4.5.2. Preukázanie prínosu hodnotenej intervencie voči PAZ na základe predpokladu rovnakej klinickej účinnosti SUN a PAZ bolo akceptované v predchádzajúcich NIHO hodnoteniach v diagnóze C64 (napr. NIHO hodnotenie č. 80 [13], NIHO hodnotenie L178A [2]).

Celkové prežívanie

Neakceptujeme zvolený spôsob modelovania OS v ramene PEM + LEN a v ramene SUN. DR zvolené *one-piece* modelovanie OS pomocou exponenciálneho rozdelenia v ramene PEM + LEN a gama rozdelenia v ramene SUN sme zmenili na *two-piece* modelovanie s extrapoláciou pomocou exponenciálneho rozdelenia v oboch ramenách. Krivku OS v ramene PEM + LEN sme zároveň zastropovali tak, aby v žiadnom časovom bode neklesla pod krivku OS v ramene SUN. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR zvolené *one-piece* modelovanie s exponenciálnym rozdelením v ramene PEM + LEN má [REDACTED] štatistickú zhodu podľa Akaikeho informačného kritéria (AIC; z angl. Akaike Information Criterion) aj Bayesovského informačného kritéria (BIC; z angl. Bayesian Information Criterion) (Tabuľka 11). Vizuálna zhoda DR zvolenej krivky s KM dátami je nízka (Obrázok 14). DR zvolené modelovanie *one-piece* s gama rozdelením v ramene SUN má [REDACTED] štatistickú zhodu podľa AIC aj BIC (Tabuľka 12). Výber popisovaných kriviek v oboch ramenách argumentuje DR [REDACTED], pre ktoré však neposkytol žiadny relevantný dôkaz. Z hľadiska dlhodobých extrapolácií zvolené modelovanie OS zo strany DR nadhodnocuje prínos v porovnaní s trendom prežívania pozorovaným v štúdii KEYNOTE-581.
- Napriek tomu, že DR v základnom scenári zvolil *one-piece* modelovanie OS s exponenciálnym rozdelením v ramene PEM + LEN a gama rozdelením v ramene SUN, [REDACTED] Extrapoláciu OS pomocou *two-piece* modelovania s exponenciálnym rozdelením v oboch ramenách považujeme za najplauzibilnejšiu možnosť modelovania OS z dostupných údajov. *Two-piece* modelovanie často umožňuje presnejšie zachytenie OS, a to najmä v prípade imunoterapeutickej liečby, ktorej prínos môže byť s ohľadom na jej mechanizmus účinku pozorovaný až s určitým časovým odstupom.

- Zvolený časový bod, od ktorého DR aplikuje extrapoláciu považujeme vzhľadom na priebeh KM dát za adekvátny.
- Extrapolácia prostredníctvom exponenciálneho rozdelenia v ramene PEM + LEN má v rámci *two-piece* modelovania [REDACTED] štatistickú zhodu podľa BIC a [REDACTED] štatistickú zhodu podľa AIC (Tabuľka 11), čo však nepovažujeme za problematické, nakoľko rozdiel medzi [REDACTED] štatistickou zhodou podľa AIC predstavuje [REDACTED]. Vizuálnu zhodu v priebehu KM dát považujeme za plauzibilnejšiu než v prípade *one-piece* modelovania (Obrázok 14).
- Extrapolácia prostredníctvom exponenciálneho rozdelenia v ramene SUN má v rámci *two-piece* modelovania [REDACTED] štatistickú zhodu podľa AIC aj BIC (Tabuľka 12). Z metodického hľadiska považujeme zachovanie rovnakého spôsobu extrapolácie (*one-piece* vs. *two-piece*) medzi oboma ramenami za optimálnejšie nastavenie.
- KM krivky OS sa medzi ramenami PEM + LEN a SUN začínajú približne od 2. roku postupne približovať, čo je reflektované práve zvolenými *two-piece* exponenciálnymi extrapoláciami v NIHO scenári (Obrázok 14). DR zvolené *one-piece* modelovanie pomocou exponenciálneho rozdelenia [REDACTED]. Vzhľadom priebeh KM dát považujeme za klinicky plauzibilnejšie modelovanie pomocou nami zvolených extrapolácií.
- NIHO zvolené extrapolácie sa približne v [REDACTED] pretínajú, pričom extrapolovaná krivka PEM + LEN sa dostáva pod úroveň extrapolovanej krivky SUN. Vzhľadom na uvedenú situáciu sme do FEM zapracovali limitáciu krivky PEM + LEN krivkou SUN. Od časového bodu pretnutia je prínos PEM + LEN modelovaný podľa krivky SUN (Obrázok 14).

Zmena modelovania OS pomocou *two-piece* extrapolácie prostredníctvom exponenciálneho rozdelenia v ramene PEM + LEN a súčasná limitácia PEM + LEN OS krivkou SUN zvyšuje ICUR voči SUN o 190,5-tis. €/QALY⁹ (zmena inkrementálnych nákladov: -108 €; zmena inkrementálnych prínosov: -0,28 QALY) a voči PAZ o 202,9-tis. €/QALY (zmena inkrementálnych nákladov: -108 €; zmena inkrementálnych prínosov: -0,28 QALY).

Zmena modelovania OS pomocou *two-piece* extrapolácie prostredníctvom exponenciálneho rozdelenia v ramene SUN a súčasná limitácia PEM + LEN OS krivkou SUN zvyšuje ICUR voči SUN o 155,6-tis. €/QALY (zmena inkrementálnych nákladov: -97 €; zmena inkrementálnych prínosov: -0,25 rokov života v štandardizovanej kvalite a voči PAZ o 165,7-tis. €/QALY (zmena inkrementálnych nákladov: -97 €; zmena inkrementálnych prínosov: -0,25 QALY). Zmena extrapolácie OS spoločne v oboch ramenách a súčasná limitácia PEM + LEN OS krivkou SUN zvyšuje ICUR voči SUN o 245,1-tis. €/QALY a voči PAZ o 265,1-tis. €/QALY.

Akceptujeme limitáciu OS mortalitou všeobecnej populácie na základe dát o úmrtnosti na Slovensku za rok 2024. V čase vypracovania tohto hodnotenia evidujeme aktualizované dáta o úmrtnosti pre rok 2025 [49]. Nepredpokladáme, že by zmena východiskových dát mala významný vplyv na výsledok, vzhľadom na čo nastavenie DR akceptujeme.

Tabuľka 11: Štatistická zhoda podľa AIC a BIC v ramene PEM + LEN

Extrapolácia	One-piece		Two-piece	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullova				
Log-normálna				
Log-logistická				
Gompertzova				
Generalizovaná gama				
Gama				

Hodnoty AIC a BIC sú zaokrúhlené na celé čísla.

Zdroj: [1]

⁹ Rok života v štandardizovanej kvalite (QALY; z angl. Quality-Adjusted Life Year)

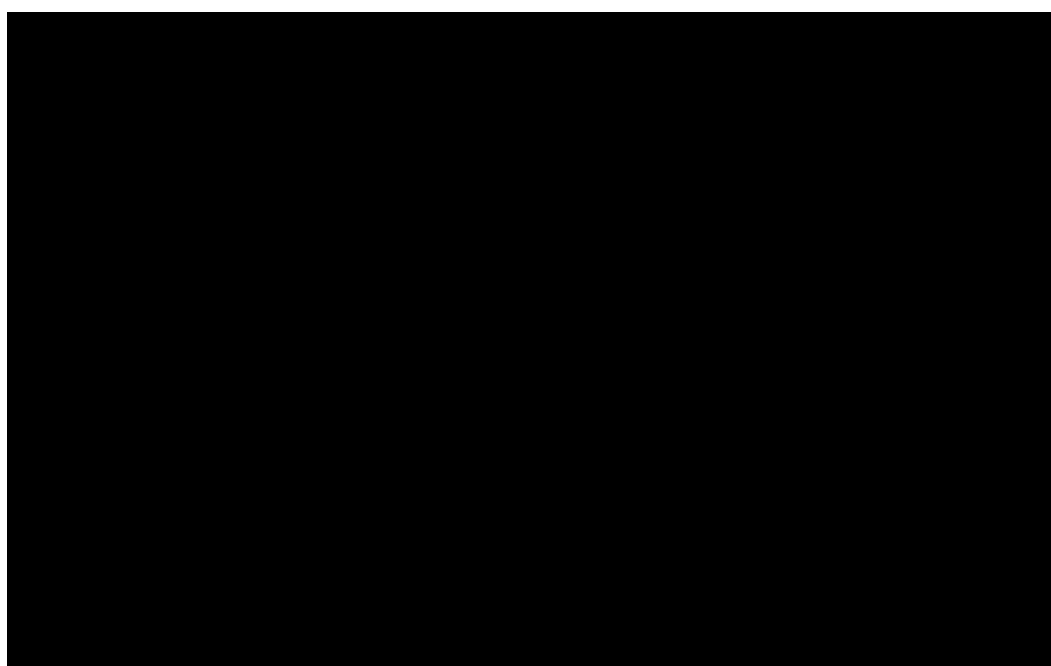
Tabuľka 12: Štatistická zhoda podľa AIC a BIC v ramene SUN

Extrapolácia	One-piece		Two-piece	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullova				
Log-normálna				
Log-logistická				
Gompertzova				
Generalizovaná gama				
Gama				

Hodnoty AIC a BIC sú zaokrúhlené na celé čísla.

Zdroj: [1]

Obrázok 14: Extrapolácie OS v ramene PEM + LEN a v ramene SUN v scenári DR a v scenári NIHO



Scenár DR predstavuje one-piece extrapolácie, scenár NIHO predstavuje two-piece extrapolácie.

* mortalita všeobecnej populácie

Zdroj: [1] NIHO spracovanie

Prežívanie bez progresie

Akceptujeme predložené nastavenie DR. V rámci plauzibilných extrapolácií sme identifikovali také, ktoré sú na základe štatistickej a vizuálnej zhody vhodnejšie než DR zvolená extrapolácia. Zmena na ktorúkoľvek z plauzibilných extrapolácií nemala významný vplyv na výsledok, vzhľadom na čo nastavenie DR akceptujeme.

Vyprchanie prínosu (z angl. Waning Effect)

Neakceptujeme nezahrnutie postupného vyprchania prínosu v scenári DR. Na základe DR zvolených extrapolácií dochádza v modelovanom OS

. Spôsob modelovania OS v NIHO scenári popísaný v časti „Celkové prežívanie“ predstavuje špecifický spôsob zapracovania vyprchania účinku voľbou vhodnej extrapolácie [50].

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme aplikovaný výskyt AEs v ramenách PEM + LEN a SUN. Podrobnejšiu diskusiu k uvedenej problematike uvádzame nižšie:

- DR vo FER uvádza, že vo FEM sú zohľadnené AEs súvisiace s liečbou stupňa ≥ 3 , ktoré sa vyskytli u $\geq 5\%$ pacientov aspoň v jednom z ramien štúdie KEYNOTE-581. Vzhľadom na identifikovanú diskrepanciu medzi výskytom AEs vo FEM a výskytom TEAEs v rámci výsledkov najaktuálnejšieho DCO štúdie KEYNOTE-581

(07/2022) sme DR v rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 požiadali o objasnenie identifikovaných nezrovnalostí týkajúcich sa zdroja využitého výskytu AEs.

- DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 upresnil, že v predložennom FEM aplikuje TRAEs, ktorých zastúpenie dodal v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 2.
- DR dostatočne neodôvodňuje využitie TRAEs. Uvedené nastavenie môže byť do istej miery skresľujúce, nakoľko nie len AEs vyhodnotených skúšajúcim lekárom ako súvisiace s liečbou (TRAEs), ale všetky AEs (TEAEs) majú potenciál významne ovplyvniť bezpečnostný profil porovnávaných liečebných režimov.
- Aplikovanie výskytu TEAEs namiesto TRAEs v ramene PEM + LEN a SUN, pri zachovaní výskytu AEs v ramene PAZ nemá významný vplyv na výsledok. Nastavenie DR s ohľadom na uvedené akceptujeme.

Akceptujeme s neistotou aplikovaný výskyt AEs v ramene PAZ. Podrobnejšiu diskusiu k danej problematike uvádzame nižšie:

- DR vo FER uvádza, že aplikovaný výskyt AEs v ramene PAZ vychádza z hodnotenia NICE TA215, resp. z randomizovanej klinickej štúdie VEG105192, ktorá porovnávala PAZ voči placebo, resp. voči najlepšej podpornej starostlivosti [51]. Vzhľadom na skutočnosť, že v štúdii KEYNOTE-581 nebol sledovaný bezpečnostný profil PAZ, považujeme využitie iných klinických dát za metodicky akceptovateľný prístup. Pre úplnosť uvádzame, že DR vo FEM zohľadňuje okrem iného aj výskyt poklesu neutrofilov, ktorý sa sme v rámci výskytu AEs v predmetnom hodnotení NICE neidentifikovali.
- Populácia, z ktorej DR odvodil výskyt AEs je tvorená 21 pacientmi, čo je v porovnaní s ramenami PEM + LEN a SUN zo štúdie KEYNOTE-581 výrazne menej početná populácia. DR v rámci odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že malá veľkosť populácie je dôsledkom zúženia výskytu AEs z hľadiska stupňa ≥ 3 a incidencie $\geq 5\%$, ako aj dôsledkom následného obmedzenia výhradne na AEs reportované pre ramená PEM + LEN a SUN.
- Výsledkom uvedeného prístupu je významne nižší výskyt AEs v ramene PAZ v porovnaní so SUN. Uvedená situácia predstavuje diskrepanciu voči výsledkom klinickej štúdie COMPARZ, ktorá poukázala na podobný výskyt AEs stupňa ≥ 3 v oboch ramenách (73 % v SUN vs. 74 % v PAZ) [47].
- DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že aplikovaný prístup je konzervatívny, nakoľko pravdepodobne podhodnocuje výskyt AEs v ramene komparátora. Uvedené nastavenie považujeme za zdroj pozitívnej neistoty.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme využitie utilít podľa času do smrti. Podrobnejšiu diskusiu k danej problematike uvádzame nižšie:

- V predložennom FEM je zahrnutá možnosť nastavenia utilít podľa času do smrti alebo utilít podľa zdravotného stavu, pričom DR v základnom scenári zvolil prvú z uvedených možností. DR toto nastavenie v predložennom FER bližšie nezdôvodňuje. DR vo výpočte utility podľa času do smrti vychádza z patientskych dát z dotazníkov EQ-5D-3L zo štúdie KEYNOTE-581, pričom vo výpočte zohľadňuje výskyt, resp. absenciu AEs stupňa > 3 , rozsah času do úmrtia, zdravotný stav, skóre podľa IMDC, východiskový vek a pohlavie.
- Dáta z posledného dotazníku boli zozbierané 30 dní po ukončení liečby, pričom EAG vníma uvedenú skutočnosť ako problematickú. S ohľadom na významne limitované dáta, ktoré by bolo možné využiť pre výpočet utility v zdravotnom stave PD, považuje EAG využitie utilít podľa času do smrti za najlepšie reflektujúce skutočnú kvalitu života dlhodobo prežívajúcich pacientov [29; str. 127].
- Vzhľadom na vyššie popisované body v spojení so skutočnosťou, že nastavenie DR predstavuje konzervatívny prístup a súčasne nemá významný vplyv na výsledok, akceptujeme nastavenie DR.

Akceptujeme s neistotou trvanie AEs, ktoré vstupuje do výpočtu disutilít, ako aj stanovenie podielu pacientov v jednotlivých prognostických skupinách, ktoré vstupuje do výpočtu utilít. DR v rámci stanovenia uvedených parametrov vychádza z klinických dát štúdie KEYNOTE-581, a to zo všetkých troch ramien štúdie, t. j. z ramena PEM + LEN, LEN + EVE a ramena SUN. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že aplikovaný prístup vychádza zo snahy o zvýšenie robustnosti a kredibility vstupných dát. Podrobnejšia diskusia k zohľadneniu ramena LEN + EVE vo vstupných dátach je bližšie diskutovaná v časti 5.1.2.

Akceptujeme s neistotou dodatočné disutility v dôsledku AEs. Podrobnejšiu diskusiu k uvedenej problematike uvádzame nižšie:

- DR vo FER uvádza, že predložený model obsahuje funkciu na zachytenie dodatočnej disutility spôsobenej AEs, avšak v základnom scenári DR predpokladá, že akékoľvek disutility sú zachytené existujúcimi hodnotami utilít podľa času do smrti. V rozpore s uvedením tvrdením však DR vo FEM aplikuje dodatočnú disutilitu za AEs.
- Vzhľadom na identifikovanú diskrepanciu bol DR v rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 oslovený pre objasnenie nastavenia týkajúceho sa zohľadnenia disutilít spojených s AEs. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR ozrejmil, že do výpočtu hodnôt utilít vstupuje koeficient utility reflektujúci stav, v ktorom sa u pacienta nevyskytne AE stupňa ≥ 3 , t. j. dochádza k zvýšeniu hodnoty utility.
- Na druhej strane, hodnoty disutilít, ktoré DR aplikuje ako ročný pokles QALY, vychádzajú z vyššie popísaného koeficientu a z trvania jednotlivých AEs. Hoci evidujeme, že rozdiel medzi disutilitami v ramene PEM + LEN a SUN, resp. PAZ reflektuje horší bezpečnostný profil PEM + LEN, aplikované hodnoty disutilít považujeme za neisté.

Akceptujeme zohľadnenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. DR v predloženom FEM v rámci výpočtu zaokrúhľuje vek v každom cykle na celé roky, v dôsledku čoho zohľadňuje pokles utility po jednotlivých rokoch. Preferujeme aplikovanie disutility v dôsledku zvyšujúceho sa veku po jednotlivých cykloch. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.6 Náklady

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

Neakceptujeme limitáciu maximálnej dĺžky liečby PEM na 24 mesiacov. Nastavenie nezodpovedá dizajnu klinickej štúdie KEYNOTE-581, v ktorej sa PEM podával maximálne po dobu 35 cyklov. Podľa [REDACTED] časť pacientov užívala PEM aj po 24 mesiacoch, čo môže byť spôsobené nedokončením kompletných 35 cyklov v danom časovom úseku, ale taktiež vynechaním alebo odložením dávky a následným predĺžením trvania liečby PEM. Zastropovanie dĺžky liečby PEM sme odstránili, pričom náklady na liečbu PEM sa v tomto prípade modelujú na základe kompletných KM dát zo štúdie KEYNOTE-581. Rovnaký prístup bol aplikovaný v hodnotení Padcev L181A, v rámci ktorého bola hodnotená intervencia enfortumab vedotín v kombinácii s PEM [52]. Vypnutie limitácie dĺžky liečby PEM zvyšuje ICUR voči SUN o 5,3-tis. €/QALY a voči PAZ o 5,4-tis. €/QALY.

Akceptujeme extrapoláciu TTD KM dát pre liečivo LEN v ramene PEM + LEN. DR v základnom scenári predpokladá aplikáciu KM dát TTD zo štúdie KEYNOTE-581 pre liečivá PEM, SUN resp. PAZ bez nutnosti ich extrapolácie. Uvedené nastavenie DR argumentuje tým, že [REDACTED]. Vzhľadom na skutočnosť, [REDACTED], využil DR pre modelovanie nákladov na LEN extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia. Žiadna z iných plauzibilných testovaných možností extrapolácií nemala významný dopad na výsledok. Vzhľadom na uvedené skutočnosti akceptujeme nastavenie DR.

Náklady na intervenciu a komparátory

Neakceptujeme jednotkové náklady na liečivo PEM. Vo FEM sme aplikovali úhradu za PEM vo výške 2 517,32 €, ktorá vychádza z aktuálne platného ZKL (10/2026) [14]. DR v predloženom FEM aplikoval úhradu 2 626,55 €, ktorá vychádza zo ZKL platného v dobe podania žiadosti (01/2026) [11]. Aktualizácia úhrady za PEM znižuje ICUR voči SUN o 8,3-tis. €/QALY a voči PAZ o 8,6-tis. €/QALY.

Neakceptujeme jednotkové náklady na liečivo LEN. Vo FEM sme aplikovali úhradu za generické liečivo Lenvatinib Pharmevid (ďalej len generikum). Podrobnejšiu diskusiu k tomuto nastaveniu uvádzame nižšie:

- DR v predloženom FEM aplikuje úhradu za liečivo LEN zodpovedajúcu ÚZP lieku Lenvima. Ako bolo popísané v časti 3.3, v čase podania kompletnej žiadosti bol liek Lenvima jediným kategorizovaným liekom na Slovensku obsahujúcim účinnú látku LEN. Liek Lenvima podľa SPC nie je indikovaný na liečbu RCC [16]. Účinná látka LEN má tiež EMA registráciu v podobe lieku Kisplyx, ktorého SPC obsahuje indikáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia [17]. Liek Kisplyx však na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný [14]. V hodnotení CDA bolo vo FEM predpokladané podávanie lieku Lenvima [41].

- Od 01.07.2026 je do ZKL zaradené generikum pre LEN v sile 4 mg a veľkosti balenia 30 kusov kapsúl, teda v rovnakej sile a veľkosti balenia, ako DR uvažovaný liek Lenvima. Toto generikum, podobne ako Lenvima, nie je podľa SPC indikované na liečbu RCC [25].
- Vzhľadom na uvedenú situáciu nie je jasné, akou formou by liečivo LEN bolo v rámci hodnotenej intervencie (kombinovaná liečba PEM + LEN) hrazené. V súvislosti s kategorizáciou generika sme vo FEM aplikovali úhradu zodpovedajúcu ÚZP za predmetné generikum vo výške 551,78 € [14].

Aktualizácia úhrady za LEN znižuje ICUR voči SUN o 14,9-tis. €/QALY a voči PAZ o 15,3-tis. €/QALY.

Neakceptujeme spôsob modelovania nákladov na LEN. Výpočet nákladov na LEN sme nastavili tak, aby vychádzal z úhrady za mg liečiva. Podrobnejšiu diskusiu k tomuto nastaveniu uvádzame nižšie:

- DR v základnom scenári stanovuje náklady na LEN za využitia dát o priemernej spotrebe kapsúl zo štúdie KEYNOTE-581. Uvedené nastavenie považujeme za nevhodné pre reflektovanie podmienok v slovenskej klinickej praxi, nakoľko výpočet dávkovania LEN je prispôbený predpokladu, že pacienti môžu v praxi dostávať 4 mg alebo 10 mg kapsule LEN, zatiaľ čo na Slovensku sú pre pacientov dostupné výhradne 4 mg kapsule. DR zároveň predpokladá rovnakú úhradu za 4 mg a 10 mg kapsulu. Vzhľadom na nedostupnosť 10 mg kapsúl na slovenskom trhu však nemožno automaticky predpokladať rovnakú výšku úhrady pre obe uvedené sily lieku.
- V súvislosti so zohľadnením oboch síl LEN, DR predpokladá, že odporúčaná denná dávka 20 mg bude pozostávať z dvoch 10 mg kapsúl. Uvedený predpoklad v súvislosti s nedostupnosťou 10 mg tabliet významne podhodnocuje reálnu spotrebu, ktorá by bola očakávaná v slovenskej klinickej praxi za využitia piatich 4 mg kapsúl. Zohľadnením vyššie popísaných predpokladov vo FEM dochádza k významnému podhodnoteniu nákladov na LEN, pretože DR aplikuje úhradu za 4 mg kapsulu na priemernú spotrebu, ktorá vychádza z 10 mg kapsúl.
- DR sme v rámci žiadosti o súčinnosť č. 3 žiadali o vysvetlenie použitia nastavenia, ktoré nie je v súlade s klinickou praxou na Slovensku. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 DR uviedol, že vyššie popisované nastavenie bolo aplikované [redacted]. Argumentáciu DR, nepovažujeme vzhľadom na rozdielnú dostupnosť balení liečiva LEN na Slovensku v porovnaní so zahraničím za opodstatnenú.
- Vzhľadom na skutočnosť, že pri absencii 10 mg kapsúl [redacted], a teda nie je možné ani stanoviť celkovú priemernú spotrebu kapsúl, preferujeme modelovanie nákladov na LEN za využitia úhrady za mg liečiva. Máme za to, že aplikovaním tohto nastavenia sa odstráni vyššie popisované predpoklady DR, ktoré nepovažujeme za akceptovateľné.
- Pre úplnosť uvádzame, že modelovanie nákladov na LEN za využitia úhrady za mg liečiva a RDI pre LEN je v súlade s prístupom, ktorý DR aplikuje v predložennom BIM (viac o RDI v nasledujúcom odstavci).

Zmena nastavenia modelovania nákladov na LEN podľa úhrady za mg liečiva zvyšuje ICUR voči SUN o 45,8-tis.€/QALY a voči PAZ o 47,2-tis. €/QALY.

Akceptujeme s neistotou aplikovanú relatívnu intenzitu dávky (RDI; z angl. Relative Dose Intensity) pre LEN. Podrobnejšiu diskusiu k danej problematike uvádzame nižšie:

- Pri výpočte nákladov na LEN podľa úhrady za kapsulu nie je RDI pre LEN aplikovaná, avšak pri zmene na úhradu za mg, čo je preferované nastavenie v NIHO scenári, je pre LEN zohľadnené RDI na úrovni 69,6 %. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že uvedený údaj vychádza z klinickej štúdie KEYNOTE-581 s DCO 07/2022. Uvedené nastavenie so zapracovaním RDI je v súlade s prístupom, ktorý DR aplikoval v predložennom BIM.
- RDI aplikovaná pre LEN je významne nižšia v porovnaní s RDI ostatných liečiv v predložennom FEM, čo predstavuje zdroj neistoty. Klinickí odborníci pre CDA uviedli, že RDI aplikované pre LEN predstavuje neistotu. V scenári CDA boli RDI všetkých liečob upravené na 100 % [41].
- Vzhľadom na skutočnosť, že DR aplikované RDI vychádza priamo z klinických dát štúdie KEYNOTE-581, nastavenie DR akceptujeme.

Akceptujeme RDI aplikovanú pre liečivá PEM, SUN a PAZ. RDI pre PEM vychádza z klinickej štúdie KEYNOTE-581 s DCO 07/2022, zatiaľ čo RDI pre SUN vychádza z DCO 08/2020. Pre PAZ DR uvažuje RDI aplikované v NICE hodnotení TA215, ktoré vychádza z klinickej štúdie VEG105192 [51]. V rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR poskytol aktualizovanú hodnotu RDI pre SUN (DCO 07/2022). Nastavenie DR v základnom scenári akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme nezohľadnenie nákladov na nespotrebované časti balenia perorálne užívaných liekov. Pacientom v oboch ramenách sú administrované perorálne užívané lieky (LEN vs. SUN, resp. PAZ) v posudzovanej línii liečby ako aj v následnej liečbe. Nepredpokladáme, že by zapracovanie nákladov na odpad v podobe nespotrebovaných zvyškov balení malo významný vplyv na výsledok. S ohľadom na uvedené skutočnosti akceptujeme nastavenie DR.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme výpočet nákladov na následnú liečbu v ramene PAZ. Výpočet nákladov na následnú liečbu vychádza z celkových nákladov na konkrétnu formu následnej liečby a z podielu sprogredovaných pacientov. V súvislosti s absenciou ramena PAZ v klinickej štúdii KEYNOTE-581 DR stanovuje podiel sprogredovaných pacientov z celkového počtu sprogredovaných pacientov v ramenách PEM + LEN, LEN + EVE a SUN. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že zahrnutie klinických dát zo všetkých troch ramien štúdie KEYNOTE-581 využil s cieľom zvýšenia robustnosti a kredibility vstupných dát. Podrobnejšia diskusia k zohľadneniu ramena LEN + EVE vo vstupných dátach je uvedená v časti 5.1.2. Vzhľadom na skutočnosť, že DR predpokladá rovnakú klinickú účinnosť SUN a PAZ, ako aj vzhľadom na vyššie popisovanú skutočnosť týkajúcu sa zahrnutia ramena LEN + EVE považujeme aplikovanie predpokladu rovnakého podielu sprogredovaných pacientov v ramenách SUN a PAZ za metodicky vhodnejšie. Nastavenie DR v základnom scenári akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme zloženie následnej liečby. Podiel pacientov na jednotlivých liečebných režimoch v rámci následnej liečby sme upravili tak, aby zodpovedal zloženiu následnej liečby v klinickej štúdii KEYNOTE-581 a dostupným možnostiam terapie v slovenskej klinickej praxi. Podrobnejšiu diskusiu k uvedenej zmene uvádzame nižšie:

- DR prevzal zastúpenie následnej liečby zo štúdie KEYNOTE-581 a následne ho upravil na podmienky slovenskej klinickej praxe tak, aby boli zachované iba liečivá dostupné na Slovensku. V ramene intervencie DR zachoval zastúpenie imunoterapie a zastúpenie ostatných dostupných liečiv pomerovo upravil. Zastúpenie následnej liečby v ramene komparátora vychádza z predpokladu DR, že pacienti po progresii z liečby SUN alebo PAZ sú indikovaní na jedinou dostupnú a hrazenú imunoterapiu zaradenú v aktuálne platnom ZKL, ktorou je NIV [1; 14]. Uvedený prístup DR sme upravil rozpočítaním následnej liečby medzi dostupné liečivá na základe ich zastúpenia v klinickej štúdii KEYNOTE-581, a to s prihliadnutím na danú terapeutickú skupinu (PD-(L)1 inhibítory, VEGFR inhibítory, mTOR inhibítory) (Tabuľka 13).
- Za dostupnú následnú liečbu považujeme NIV, SUN, PAZ, EVE a KAB. Podľa osloveného odborníka je v následnej liečbe v závislosti od predchádzajúcej liečby podávaný NIV a KAB. KAB nie je v predmetnej indikácii v čase vypracovania tohto hodnotenia zaradený v aktuálne platnom ZKL [14], a nie je ani súčasťou zoznamov liekov hrazených ZP nad rámec kategorizácie [20; 21; 22]. Na základe dát z účtu poistenca sme [REDACTED] identifikovali spotrebu KAB v diagnóze C64 [23]. Podľa informácií obdržaných od DR lieku Cabometyx pre NIHO hodnotenie L178A, je KAB pri liečbe RCC hrazený na základe tzv. výnimiek zdravotnej poisťovne podľa §88 zákona 363/2011. DR lieku Cabometyx v danej veci uviedol, že väčšina identifikovanej spotreby pripadá na druhú a vyššie línie liečby [2].

- [REDACTED]

Zmena zloženia následnej liečby zvyšuje ICUR voči SUN o 38,4-tis. €/QALY a voči PAZ o 39,1-tis. €/QALY.

Tabuľka 13: Zastúpenie následnej liečby podľa NIHO

	Prvá línia liečby		
Prvá následná línia liečby	PEM + LEN	SUN	PAZ
Nivolumab	■	■	■
Sunitinib	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Kabozantinib	■	■	■
Everolimus	■	■	■

Zdroj: NIHO výpočet

Akceptujeme s neistotou dĺžku následnej liečby. DR v rámci stanovenia priemernej dĺžky jednotlivých foriem následnej liečby vychádza z klinických dát štúdie KEYNOTE-581, a to zo všetkých troch ramien štúdie, t. j. z ramena PEM + LEN, LEN + EVE a ramena SUN. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že popisovaný prístup využil s cieľom zvýšenia robustnosti a kredibility vstupných dát. DR zároveň podotkol, že uvedený prístup bol akceptovaný v NICE hodnotení [29; str. 134]. Uvedený prístup považujeme vzhľadom na irelevantnosť liečebného režimu LEN + EVE pre predmetné hodnotenie za metodicky nesprávny a generujúci pozitívnu neistotu. Podrobnejšia diskusia k zohľadneniu ramena LEN + EVE vo vstupných dátach je bližšie diskutovaná v časti 5.1.2.

Neakceptujeme jednotkové náklady na liečivo NIV. Vo verzii FEM poskytnutej DR sme aplikovali aktualizovanú úhradu podľa ZKL, resp. úhradu podľa MEA č. 491/2024 vo verzii poskytnutej MZ SR v rámci neverejnej časti portálu kategorizácie. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Pri liečive NIV došlo od 01.03.2026 k zmene úhrad v prípade oboch DR uvažovaných veľkostí balenia. Jednotkové náklady na NIV sme upravili tak, aby boli v súlade s úhradami platnými k 10/2026 [14]. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči SUN o 533 €/QALY a voči PAZ o 533 €/QALY.
- Pre liečivo NIV je zároveň uzatvorená MEA, podľa ktorej sme úhradu v predmetnej indikácii (resp. v následnej línii) k 10/2026 stanovili na ■ €/40 mg liek. inj. skl. a ■ €/100 mg liek. inj. skl.

Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči SUN o ■ €/QALY a voči PAZ o ■ €/QALY.

Neakceptujeme dávkovaciu schému použitú pre výpočet nákladov na NIV. Dávkovanie NIV sme upravili tak, aby bolo v súlade s dávkovaním NIV v monoterapii podľa SPC. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Pri testovaní zmeny priemernej hmotnosti vstupnej populácie sme identifikovali významný vplyv na výsledok. Pozorovaná situácia je v rozpore so skutočnosťou, že DR v prvej, ani následnej línii liečby nepredpokladá podávanie liekov, ktorých dávkovanie sa vzťahuje k hmotnosti pacienta [1]. Dôvodom zmeny nákladov na liečbu pri zmene priemernej vstupnej hmotnosti je skutočnosť, že DR zvolil pre liečivo NIV v následnej liečbe nesprávnu dávkovaciu schému (dávkovanie viazané na hmotnosť pacienta).
- DR v rámci predloženého FEM uvádza dokopy tri možné dávkovacie schémy NIV, a to v kombinácii s IPI (3 mg/kg), v monoterapii (240 mg) a v kombinácii s KAB (240 mg). Liečebné režimy NIV v kombinácii s IPI, resp. v kombinácii s KAB majú podľa príslušného SPC terapeutickú indikáciu výhradne na prvú líniu liečby RCC, a preto nie je ich dávkovanie v následnej liečbe relevantné. Podľa SPC NIV je v 2. línii liečby možné indikovať NIV výhradne v monoterapii [53]. Oslovený klinický odborník uviedol, že v následnej liečbe je v závislosti od 1. línie liečby podávaný KAB v monoterapii alebo NIV v monoterapii. Na základe dát z účtu poistenca sme v diagnóze C64 identifikovali spotrebu NIV, zatiaľ čo pri IPI sme v danej diagnóze nulová.
- Náklady, ktoré DR označuje ako náklady na monoterapiu NIV vychádzajú z dávkovacieho režimu 3 mg/kg, a v skutočnosti sú teda nákladmi na NIV, ktoré by bolo podávané v kombinácii s IPI (liečebný režim pre 1. líniu).

Zohľadnenie správnej dávkovacej schémy NIV zvyšuje ICUR voči SUN o 2,6-tis. €/QALY a voči PAZ o 2,6-tis. €/QALY.

Neakceptujeme jednotkové náklady na liečivo EVE. Jednotkové náklady na EVE sme upravili tak, aby boli v súlade s úhradami v ZKL platnými k 10/2026 [14]. Aktualizácia úhrady za EVE znižuje ICUR voči SUN o 148 €/QALY a voči PAZ o 152 €/QALY.

Ostatné náklady

Akceptujeme náklady na AEs v jednotlivých ramenách. Náklady na AEs sú [REDACTED] v ramene SUN než v ramene PEM + LEN [REDACTED]

[REDACTED] Náklady na AEs sú významne ovplyvnené zastúpením AEs v jednotlivých ramenách (detailnejšie v časti 5.1.4). Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme aplikované frekvencie zdravotníckych výkonov. EAG v hodnotení NICE preferovala vyššie frekvencie zdravotníckych výkonov než aplikuje DR [29; str. 128 a 129]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Informácie uvedené vo FER boli v niektorých prípadoch nedostatočné pre jednoznačné pochopenie spôsobu zapracovania konkrétnych nastavení FEM. V niektorých prípadoch absentovala taktiež samotná argumentácia DR, ktorá by pomohla posúdiť vhodnosť daného nastavenia či aplikovaného predpokladu. Značné množstvo nejasností týkajúcich sa nastavení vo FEM (najmä bezpečnosť, kvalita života) viedlo k potrebe dodatočnej komunikácie s DR prostredníctvom troch žiadostí o súčinnosť. **DR v predložennom FER začierňuje významnú časť textu, resp. celé strany.** Podľa metodologickej príručky takýto prístup, v ktorom DR začierňuje informácie a dôkazy podstatné pre hodnotenie, znižuje transparentnosť rozhodovacieho procesu [30].

Predložený model je spoľahlivý, prehľadný, orientácia v ňom je nenáročná a výsledky prepočítava rýchlo. Hlavným nedostatkom FEM je, že v značnom množstve výpočtov DR využíva pevné hodnoty namiesto definovaných premenných. Používanie takéhoto prístupu neovplyvňuje spoľahlivosť predloženého modelu, no významne predlžuje a komplikuje proces kontroly predloženého modelu a pochopenia v ňom aplikovaných predpokladov. DR zároveň v základnom scenári vypočítava výhradne celkové QALY, ktoré nerozdeľuje na kategórie podľa zdravotných stavov. Uvedený prístup je dôsledkom aplikovania utilít podľa času do smrti. Zároveň však evidujeme, že v NIHO hodnotení č. 46, v ktorom bolo akceptované využitie utilít podľa času do smrti, boli QALY prepočítané aj pre jednotlivé modelované zdravotné stavy. Uvedená skutočnosť predstavuje určitú formu limitácie na úrovni interpretácie výsledkov.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom v základnom scenári DR nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti. Pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR voči SUN je potrebná zľava [REDACTED] % z požadovanej úhrady, čo zodpovedá zľave [REDACTED] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární.

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

	PEM + LEN	SUN	PAZ
Dĺžka života (roky - nediskontované)			
PF	■	■	■
PD	■	■	■
Spolu	■	■	■
Prínosy (QALY)			
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
PF			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
PD			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
Náklady na AEs (PF + PD)	■	■	■
Náklady na zdravotnú starostlivosť (PF + PD)	■	■	■
Náklady na koniec života (PF + PD)	■	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■	■
PME + LEN vs. komparátor			
Inkrementálne prínosy		■	■
Inkrementálne náklady		■	■
ICUR		182 532 €/QALY	182 873 €/QALY
Prahová hodnota		72 043 €/QALY	72 043 €/QALY

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

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR voči komparátoru, kvôli ktorému je potrebná najväčšia zľava. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy (zoraďené podľa poradia v texte):

- Zmena extrapolácie v ramene PEM + LEN a v ramene SUN, vrátane limitácie OS PEM + LEN cez OS SUN (uvedené nastavenie je vo FEM označené ako zmena 1, 2 a 3) (■ €/QALY).
- Odstránenie limitácie maximálnej dĺžky liečby PEM (■ €/QALY).
- Aktualizácia jednotkových nákladov na PEM (■ €/QALY).
- Aktualizácia jednotkových nákladov na LEN (■ €/QALY).
- Zmena spôsobu modelovania nákladov na LEN (■ €/QALY).
- Úprava zloženia následnej liečby (■ €/QALY).
- Aktualizácia jednotkových nákladov na NIV podľa MEA č. 491/2024 (■ €/QALY).

- Zmena dávkovacej schémy NIV v následnej liečbe (■ €/QALY).
- Aktualizácia jednotkových nákladov na EVE (■ €/QALY).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom voči SUN ICUR vo výške ■ €/QALY a voči PAZ ICUR vo výške ■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. Pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom dosahuje klinický prínos voči SUN ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ € a voči komparátoru PAZ ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €.

V analýze nákladovej efektívnosti nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Keytruda v kombinácii s LEN pre splnenie legislatívnych požiadaviek.

Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

	PEM + LEN	SUN	PAZ
Dĺžka života (roky - nediskontované)			
PF	■	■	■
PD	■	■	■
Spolu	■	■	■
Prínosy (QALY)			
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
PF			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
PD			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
Náklady na AEs (PF + PD)	■	■	■
Náklady na zdravotnú starostlivosť (PF + PD)	■	■	■
Náklady na koniec života (PF + PD)	■	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■	■
PEM + LEN vs. komparátor			
Inkrementálne prínosy		■	■
Inkrementálne náklady		■	■
ICUR		■	■
Prahová hodnota		48 029 €/QALY	48 029 €/QALY

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

Nakoľko nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Keytruda pre splnenie legislatívnych požiadaviek, k neistote sa nevyjadrujeme.

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

Predpokladáme nulový dopad na rozpočet, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.

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)

Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-581 potvrdzujú prínos PEM + LEN voči komparátoru SUN v ukazovateľoch OS a PFS. Prínos považujeme na základe štúdie COMPARZ pre potreby aktuálneho hodnotenia za preukázaný aj voči komparátoru PAZ. Bezpečnostný profil PEM + LEN považujeme za akceptovateľný, avšak v porovnaní s komparátormi SUN a PAZ je horší. Oslovený klinický odborník uviedol, že očakáva, že liečebný režim PEM + LEN má v porovnaní so súčasne dostupnou štandardnou liečbou na Slovensku významný klinický prínos.

Podľa vstupu patientskej organizácie NIE RAKOVINE má hodnotený liečebný režim významný prínos pre samotného pacienta, ako aj jeho okolie. Patientska organizácia vo svojom vstupe ďalej uvádza, že vďaka lepšej a dlhodobej odpovedi na liečbu môže byť pacient samostatný, aktívny a pracovne uplatniteľný, čo vedie k zníženiu psychickej záťaže pacienta, ako aj k zníženiu ekonomickej záťaže pacienta aj celej spoločnosti. Pacienti z organizácie NIE RAKOVINE vnímajú ako možnú nevýhodu hodnotenej intervencie nežiaduce účinky vyplývajúce z podávania imunoterapie ako súčasti kombinovanej liečby PEM + LEN. Tieto nežiaduce účinky môžu pre pacientov predstavovať v porovnaní s nežiaducimi účinkami SUN a PAZ dodatočnú záťaž. Podľa vstupu patientskej organizácie celkové prínosy liečby PEM + LEN významne prevažujú nad možnými nevýhodami, pričom súvisiace riziká považuje za prijateľné vzhľadom na očakávaný výrazný prínos.

Výsledky štúdie KEYNOTE-581 preukázali významný prínos v porovnaní so súčasne dostupnými terapeutickými možnosťami. PEM + LEN zároveň vykazuje horší bezpečnostný profil v porovnaní so SUN a PAZ. Výsledky štúdie KEYNOTE-581 zodpovedajú očakávaniam osloveného odborníka i pacientov z patientskej organizácie NIE RAKOVINE.

Otvorený dizajn štúdie mohol ovplyvniť výsledky niektorých subjektívnych parametrov hodnotených samotnými pacientami najmä na úrovni kvality života.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie PEM + LEN, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty alebo etické presvedčenie. Podľa osloveného odborníka implementácia, či naopak jej stiahnutie zo systému neprináša výzvy týkajúce sa profesionálnych hodnôt poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etického presvedčenia či tradičnej roly.

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.).

7.2. Organizačné aspekty

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

Podanie PEM formou intravenózneho infúzie je viazané na špecializované zdravotnícke priestory. V porovnaní s komparátormi vytvára podanie PEM organizačnú záťaž na pacienta ako aj zdravotnícky personál, čo vyplýva z potreby zabezpečenia pravidelných návštev špecializovaného zdravotníckeho zariadenia, v ktorom prebieha podanie infúzie. Patientska organizácia NIE RAKOVINE vníma zvýšenie organizačnej záťaže na pacienta a jeho okolie za možnú nevýhodu hodnotenej intervencie, ktorá však neprevažuje nad jej prínosmi. V prípade liečiva LEN je vzhľadom na perorálne podanie záťaž na pacienta (a zdravotnícky personál) porovnateľná ako v prípade aktuálne dostupných terapeutických možností SUN a PAZ. Pre zabezpečenie adherencie pacientov, ako aj eliminovanie rizika predávkovania je potrebné pacientov poučiť o správnom spôsobe užívania lieku. V prípade výskytu nežiaducich účinkov je možná modifikácia dávkovania LEN, SUN aj PAZ. Zníženie dávky PEM podávaného v kombinácii s LEN sa neodporúča, možné je oddialenie podania dávky alebo ukončenie liečby.

Hodnotený liek Keytruda by mal byť podľa DR navrhovaného IO podávaný v kombinácii s liečivom LEN, ktorý je v aktuálne platnom ZKL (10/2026) kategorizovaný vo forme lieku Lenvima a vo forme generického lieku Lenvatinib Pharmedid. Liek Lenvima [16], ako ani predmetné generikum [25] nie sú podľa príslušných SPC indikované na liečbu pokročilého RCC. Na liečbu pokročilého RCC je indikovaný LEN vo forme lieku Kispplx [17], ktorý však v aktuálne platnom ZKL absentuje [14]. Vzhľadom na uvedenú situáciu nie je jasné, akou formou by liečivo LEN bolo v rámci hodnotenej intervencie (kombinovaná liečba PEM + LEN) hraené.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu PEM + LEN predpísať onkológ, a to dospelým pacientom v prvej línii liečby. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Oslovený klinický odborník uviedol, že PEM + LEN by mal indikovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti z organizácie NIE RAKOVINE očakávajú od hodnotenej intervencie vyššiu účinnosť, dlhší čas bez progresie ochorenia, ako aj lepšiu prognózu pri zachovaní porovnateľnej kvality života. Pacienti veria, že liečebný režim PEM + LEN by im umožnil viesť aktívny život a znížil neistotu spojenú s rýchlym zhoršením zdravotného stavu. Pre pacientov je dôležitá aj skutočnosť, že po implementácii PEM + LEN by dostávali liečbu, ktorá je v súlade s modernými európskymi štandardami. Za možnú nevýhodu je podľa patientskej organizácie NIE RAKOVINE možné pokladať nežiaduce účinky spojené s podávaním imunoterapie (imunoterapiou v kombinovanej liečbe PEM + LEN je PEM).

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa vyjadrenia osloveného odborníka je prístup k dostupnej terapii v hodnotenej indikácii obmedzený na skupinu pacientov, ktorí si ju môžu hradiť. Terapie, ktoré v rámci tohto hodnotenia považujeme za relevantné komparátory (SUN, PAZ) sú však súčasťou aktuálne platného ZKL [14], t. j. v predmetnej diagnóze sú hrazené z VZP.

Pacientska organizácia NIE RAKOVINE vo svojom vstupe uviedla, že aktuálne dostupné liečebné možnosti na Slovensku považuje na základe medzinárodných odporúčaní za zastarané a slovenskí pacienti vzhľadom na to nemajú dobrý prístup k najúčinnjším dostupným terapiám, ku ktorým patrí aj liečba PEM + LEN. Touto situáciou sú podľa patientskej organizácie zasiahnutí pacienti s dobrou prognózou, ktorým je podávaný SUN, hoci PEM + LEN má podľa aktuálnych odporúčaní ESMO (2024) vyššiu úroveň dôkazov. Rovnako sú zasiahnutí aj pacienti so strednou a zlou prognózou, ktorým by sa v súčasnosti monoterapia SUN a PAZ nemala podávať vôbec¹⁰. Uvedený nesúlad s najaktuálnejšími európskymi odporúčaniami podľa patientskej organizácie vytvára nerovnosť oproti pacientom z iných európskych krajín. Kategorizácia PEM + LEN by pacientom poskytla novú liečebnú možnosť, ktorá je podľa aktuálnych ESMO (2024) odporúčaní preferovanou možnosťou v liečbe pokročilého RCC.

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

Kvalita života pacientov liečených režimom PEM + LEN je podľa patientskej organizácie NIE RAKOVINE porovnateľná s kvalitou života pacientov, ktorí absolvujú aktuálne dostupnú terapiu (SUN, PAZ), pričom hodnotený režim prináša výrazne lepšiu a dlhodobú odpoveď na liečbu. Podľa patientskej organizácie uvedená skutočnosť umožňuje pacientom zostať aj počas liečby aktívnymi v pracovnej oblasti. Na úrovni aktivít denného života má podľa patientskej organizácie PEM + LEN v porovnaní s aktuálne dostupnou terapiou neutrálny až pozitívny efekt. Pacienti by podľa patientskej organizácie nemali pociťovať výrazné zhoršenie schopnosti zvládania bežných denných činností, akými sú starostlivosť o seba, pohyb či sociálne aktivity. Lepšia kontrola ochorenia by podľa patientskej organizácie mala byť predpokladom zlepšenia celkovej funkčnosti pacienta v čase. Zapojená patientska organizácia nespolupracovala s pacientami, ktorí by mali skúsenosť s hodnoteným liečebným režimom.

¹⁰ V čase podania žiadosti boli v slovenskej klinickej praxi dostupné iba monoterapie SUN a PAZ. Od 1.4.2026 bol do ZKL zaradený IPI v kombinácii s NIV pre pacientov so stredným a vysokým rizikom (podľa škály IMDC) ccRCC. Kombinovaná liečba IPI + NIV je v súlade s najaktuálnejšími odporúčaniami ESMO (2024).

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pre zlepšenie adherencie na liečbu je nevyhnutné, aby pacienti porozumeli príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom liečby, dĺžke i podstate liečby. Pre pacientov liečených liekom Keytruda je dostupná Karta pacienta, ktorá zhŕňa dôležité informácie o liečbe a jej vedľajších účinkoch [54].

Podľa zapojenej patientskej organizácie je pre adherenciu pacienta kľúčová zrozumiteľná a opakovaná komunikácia medzi pacientom a ošetrojúcim klinickým onkológom, ktorý by mal pacienta podrobne informovať o očakávanom prínose liečby, spôsobe užívania lieku a najmä o možných nežiaducich účinkoch. Dôležité je taktiež informovanie pacienta o nutnosti okamžitého hlásenia akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa ťažkostí. Komunikácia lekár – pacient má prebiehať počas pravidelných kontrol, ktoré sú nevyhnutnou súčasťou liečby.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

PEM a LEN sa môžu podávať dospelým pacientom. Použitie tejto liečebnej kombinácie je spojené s viacerými rizikami popísanými v SPC liekov Keytruda [15] a Kisplyx [19] v časti 4.4. Pacienti s mozgovými metastázami, pacienti, ktorí mali nadlimitné výsledky laboratórnych testov (proteinúria, glukóza či cholesterol), ako aj imunodeficientní pacienti a pacienti s rôznymi autoimunitnými, kardiovaskulárnymi a rôznymi inými ochoreniami neboli do štúdie KEYNOTE-581 zaradení. U takýchto pacientov je preto nutné liečebný režim PEM + LEN používať s opatrnosťou a po individuálnom zvážení pomeru možných prínosov a rizík.

V prípade liečiva PEM sú pacienti vystavení imunitne podmieneným nežiaducim účinkom a aj samotné intravenózne podanie liečiva je spojené so vznikom nežiaducich účinkov. Pred začiatkom podávania PEM je nutné predísť používaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, ktoré by mohli interferovať s farmakodynamickou aktivitou PEM. U pacientov liečených PD-L1 inhibítormi existuje zvýšené riziko odmietnutia solídneho transplantovaného orgánu a taktiež komplikácie pri transplantácii hematopoetických kmeňových buniek. PEM sa nemá používať počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu PEM, pričom k dispozícii nie sú žiadne údaje o použití PEM u gravidných žien. Inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 môže viesť k poškodeniu plodu počas gravidity, vrátane zvýšenej miery potratov a narodenia mŕtveho plodu [15].

V prípade liečiva LEN nie sú k dispozícii dostatočné údaje u pacientov iného ako kaukazského a ázijského etnického pôvodu a u pacientov vo veku ≥ 75 rokov. Preto sa má u týchto pacientov LEN používať s opatrnosťou. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití LEN hneď po liečbe SOR alebo inou protinádorovou terapiou. V prípade nedostatočne dlhej „wash – out“ periódy¹¹ medzi terapiami existuje potenciálne riziko prídavnej toxicity. LEN by sa mal počas gravidity používať iba pokiaľ je to jednoznačne nevyhnutné, pričom k dispozícii nie sú žiadne údaje o použití LEN u gravidných žien [17].

7.4. Právne aspekty

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

¹¹ Časový interval medzi užívaním dvoch rôznych liečiv, ktorý slúži na vyplavenie prvého z užívaných liečiv z organizmu pacienta, čím sa má zabrániť nežiaducim interakciám medzi užívanými liečivami.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38880 – typ ZM – Keytruda (pembrolizumab). Dostupné 03/2026 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38880> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Kász Černáčková A., Katona Z., Mailan Doanová V., Juračka M., Šeliga L.: Liečivo kabozantinib (Cabometyx) ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým svetlobunkovým karcinómom z renálnych buniek so stredným alebo vysokým rizikom. Štandardné hodnotenie lieku číslo L178A; 2025; Bratislava: NIHO.
- [3] UpToDate; Laubach P.J.: Multiple myeloma: Overview of management. UpToDate 2022. Dostupné 09/2026 na: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management>.
- [4] Databáza WHO. Dostupné 03/2026 na: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&cancers=29&group_cancers=0&multiple_cancers=0&sexes=0&multiple_populations=1&key=total&populations=900&age_end=17
- [5] EMA; Assessment report: Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0104. Dostupné 04/2026 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0104-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [6] Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. Dostupné 03/2026 na: http://mom.gov.az/resources/content_files/ebook/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf
- [7] Databáza NCI. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2025. Dostupné 03/2026 na: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=630&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&race=1&age_range=1&advopt_precision=1#resultsRegion1
- [8] NCCN; GuidelinesVersion 2.2026: Kidney Cancer. Dostupné 06/2026 na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- [9] IMDC risk calculator. Dostupné 03/2026 na: <https://www.imdconline.com/>
- [10] ESMO; Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(8), 692-706. Dostupné 03/2026 na: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900676-8>
- [11] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2026 – 31.1.2026. Dostupné 09/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202601>
- [12] ESMO; Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 30(5), 706-720. Dostupné 03/2026 na: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31157-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/fulltext)
- [13] Cernackova A, Piros M, Juracka M, Seliga L, Palencar M, Kozak D: Liečivo ipilimumab (Yervoy) v kombinácii s nivolumabom ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 80; 2024; Bratislava: NIHO.
- [14] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2026 – 31.10.2026. Dostupné 03/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202610>
- [15] EMA; SPC lieku Keytruda. Dostupné 03/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [16] EMA; SPC lieku Lenvima. Dostupné 03/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_sk.pdf
- [17] EMA; SPC lieku Kispilyx. Dostupné 03/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kispilyx-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA; Keytruda. Dostupné 03/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [19] EMA, Kispilyx. Dostupné 03/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kispilyx>
- [20] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné 03/2026 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>

- [21] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné 03/2026 na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [22] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Dostupné 03/2026 na: https://www.union.sk/wp-content/uploads/2024/07/Registrovane_Lieky_hradene_nad_ramec_kategorizacie_01-09-2025.pdf
- [23] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca za rok 2025. Dostupné 03/2026 (údaje o spotrebe môžu byť NCZI aktualizované) 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
- [24] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii. Dostupné 03/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanых-liekov>
- [25] ŠÚKL; SPC lieku Lenvatinib Pharmevid. Dostupné 09/2026 na: <https://www.sukl.sk/lenvatinib-pharmevide-4-mg-1907f>
- [26] ECOG-ACRIN; ECOG Performance status Scale. Dostupné 06/2026 na: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [27] EMA; SPC lieku Sunitinib Accord. Dostupné 03/2026 na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150462/anx_150462_sk.pdf
- [28] EMA; SPC lieku Votrient. Dostupné 03/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/votrient-epar-product-information_sk.pdf
- [29] NICE; Committee papers: Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma [ID3760]. Dostupné 04/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta858/documents/committee-papers>
- [30] MZ SR; Metodická príručka o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 06/2026 na: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [31] MZ SR; Konania o návrhoch. ID návrhu: 36720. Dostupné 03/2026 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36720>
- [32] Protokol štúdie KEYNOTE-581 (CLEAR): A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR). Dostupné 03/2026 na: https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200/JCO.23.01569&file=protocol_JCO.23.01569.pdf
- [33] Data Supplement to: Motzer, R. J., Porta, C., Eto, M., Powles, T., Grünwald, V., Hutson, T. E., ... & CLEAR Trial Investigators. (2024). Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 42(11), 1222-1228. Dostupné 03/2026 na: https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200%2FJCO.23.01569&file=DS_JCO.23.01569.pdf
- [34] EUROQOL; Terminology. Dostupné 04/2026 na: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/terminology/>
- [35] FACIT; dotazník FKSI-DRS. Dostupné 04/2025 na: <https://www.facit.org/measures/fksi-drs>
- [36] Motzer, R., Alekseev, B., Rha, S. Y., Porta, C., Eto, M., Powles, T., ... & Choueiri, T. K. (2021). Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 384(14), 1289-1300. Dostupné 03/2026 na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035716?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
- [37] Choueiri, T. K., Eto, M., Motzer, R., De Giorgi, U., Buchler, T., Basappa, N. S., ... & Porta, C. G. (2023). Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*, 24(3), 228-238. Dostupné 03/2026 na: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00049-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00049-9/abstract)
- [38] Motzer, R. J., Porta, C., Eto, M., Powles, T., Grünwald, V., Hutson, T. E., ... & CLEAR Trial Investigators. (2024). Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 42(11), 1222-1228. Dostupné 04/2026 na: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01569?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
- [39] Motzer, R., Porta, C., Alekseev, B., Rha, S. Y., Choueiri, T. K., Mendez-Vidal, M. J., ... & Cella, D. (2022). Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 23(6), 768-780. Dostupné 03/2026 na: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00212-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00212-1/abstract)

- [40] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [41] CDA; Reimbursement Review: Lenvatinib and Pembrolizumab (Lenvima and Keytruda) in Advanced or metastatic renal cell carcinoma. Dostupné 03/2026 na: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0268-Lenvima-Keytruda.pdf>
- [42] NICE; Final appraisal: Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Dostupné 04/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta858/documents/final-appraisal-determination-document>
- [43] Supplementary appendix to: Motzer, R., Porta, C., Alekseev, B., Rha, S. Y., Choueiri, T. K., Mendez-Vidal, M. J., ... & Cella, D. (2022). Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 23(6), 768-780. Dostupné 04/2026 na: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1470204522002121-mmc1.pdf>
- [44] NICE; Final appraisal: Cabozatinib for untreated advanced renal cell carcinoma. Dostupné 03/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta542/documents/final-appraisal-determination-document>
- [45] NICE; Final appraisal: Avelumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma. Dostupné 04/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1120/documents/674-2>
- [46] Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1769-70. doi: 10.1056/NEJMc1400731. PMID: 24785224. Dostupné 03/2026 na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1400731?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
- [47] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PMID: 23964934. Dostupné 03/2026 na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1303989?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
- [48] Štatistický plán štúdie KEYNOTE-581. Dostupné 04/2026 na: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/61/NCT02811861/SAP_001.pdf
- [49] ŠUSR; Obyvateľstvo a migrácia – Úmrtnostné tabuľky, 1996 – 2025. Dostupné 08/2026 na: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/ut/p/z1/jZLNboMwEISfhqu9xoBNb4YqjhvUFhJ56ktFlkqo-IkIda9fGvVSqTXMaVf6ZleZWqxhnWbX6syH6quzeupf9XeW8wUDwligAd7GxR7TMgmjqXybfxiAjYpw3qJP5Ri7bAlgEfSBsXWaeLHlIKgy_zwjwQs8xsAbR5vzr935vdrE3K74A1YbZ9t4TsyvE-eVqB2oc23kWeD9GYAID-A6chzMR-wrg4NGo8NAsQJMN8jDpT5ZLvJxHtgfiS6754L_qiR5_99DunYThf7iywYBxHVHZdWRfo2DUW_GU5dZcBZ79JfG7SSRIU6sOtr5H4Alr5P-4/dz/d5/L0IDUmlTUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/
- [50] Taylor, K., Latimer, N. R., Douglas, T., Hatswell, A. J., Ho, S., Okorogheye, G., ... & Bertwistle, D. (2024). Treatment Effect Waning in Immuno-oncology Health Technology Assessments: A Review of Assumptions and Supporting Evidence with Proposals to Guide Modelling: K. Taylor et al. *Pharmacoeconomics*, 42(11), 1181-1196. Dostupné 09/2026 na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-024-01423-6>
- [51] NICE; Evidence Review Group report: pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Dostupné 08/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>
- [52] Schoeller M., Michalková I., Dobrovodský D., Katona Z.: Liečivo enfortumab vedotín (Padcev) v kombinácii s pembrolizumabom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na chemoterapiu na báze platiny. Štandardné hodnotenie lieku číslo L181A; 2026; Bratislava: NIHO.
- [53] EMA; SPC lieku Opdivo. Dostupné 08/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sk.pdf
- [54] ŠÚKL; Karta pacienta pre liek Keytruda. Dostupné online 04/2026 na: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Keytruda_Karta_pacienta.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie či odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s lenvatinibom ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	Prof.MUDr.Michal Mego, DrSc
Názov organizácie	NOU
Pracovná pozícia	Prednosta kliniky
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	
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?	1. Zlepšenie OS, zlepšenie PFS 2. Predĺženie OS, zlepšenie PFS

3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. Ano
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Neviem 2. nie
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Pre mnohé
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. standardne 2. standardna je 1 linia, sunitinib/pazopanib, od 1.4.26 dufajme IPI+NIVO 3. neexistuju 4. v závislosti od 1.linii vaccinou nivolumab, cabozantinib
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Klinicky onkolog
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Vsetci ktorí si ho nevedia zaplatiť
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinicky onkolog
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • NA •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Ide o kombináciu s najvyšším benefitom čo sa týka liečby TKi+IO • Hlavný prínos oproti IPI+NIVO pre pacientov, ktorí potrebujú rýchlu a výraznú odpoveď a teda nie sú kandidátmi na IPI+NIVO pre agresivitu choroby • Jej schválením by bolo umožnená state of art 1.linia mRCC na Slovensku • •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s lenvatinibom ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	Ing. Jana Pifflová Španková
Názov organizácie	NIE RAKOVINE, o.z.
Pracovná pozícia	Prezident / founder
Krátky opis organizácie	Sme patientska aliancia NIE RAKOVINE s jej predchodcom o.z. Europacoln Slovensko, ktorá spája všetkých, ktorí môžu zlepšiť onkológiu na Slovensku, podporujeme dostupnú primárnu prevenciu, včasnú diagnostiku, modernú liečbu, informujeme, vzdelávame, spájame, šírimo onkologickú osvetu. Pomáhame onkologickým pacientom a ich príbuzným zvládnuť náročné situácie - poskytujeme psychickú podporu, sociálne poradenstvo a praktické rady ako zvládať liečbu. Monitorujeme a obhajujeme práva a potreby onkologických pacientov a ich opatrovníkov, odstraňujeme ich nerovnoprávnosť. Naším cieľom je dramaticky znížiť úmrtia na rakovinu v SR všetkými dostupnými prostriedkami.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Naša organizácia je v každodennom kontakte onkologickými pacientmi, monitorujeme ich potreby, podporujeme ich, poskytujeme psycho-sociálnu podporu onkologickým pacientom, online poradňu odborníkov a naši vyškolení dobrovoľníci z radov bývalých onkologických pacientov ich po praktickej stránke sprevádzajú liečbou v 6 patientskych poradniach na onkologických oddeleniach v 6 nemocniciach na Slovensku. Počas 18 rokov činnosti patientske poradne a online poradňa na webe poskytli pomoc takmer 10 000 pacientom. Našu stránku ročne navštívi 500 000 pacientov a ich blízkych. Občianske združenie NIE RAKOVINE poskytuje svoje poradenské služby / je v kontakte s onkologickými pacientmi na týchto platformách: • Online poradňa • Patientske poradne

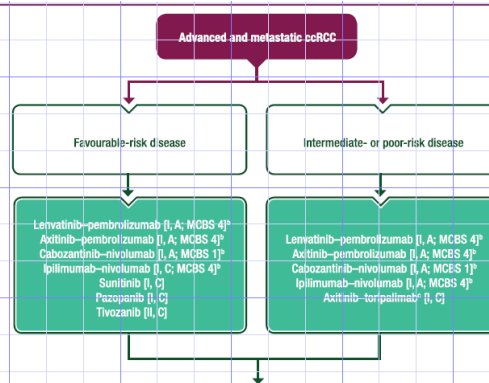
	• Bezplatná telefonická linka • Pacientske príručky • Mapa pomoci • Klinické skúšania, prehľad Viac na www.nierakovine.sk Informcie o skúsenostiach s liečbou pacientov s uvedenými preparátmi čerpáme: • od pacientov z medzinárodných organizácií aj zo susednej ČR • z medzinárodných podujatí a výmen skúseností • z publikácií aj odborných štúdií • z debát s pacientmi na tejto liečbe v rámci aktivít našich sesterských organizácií: Digestive Cancer Europe https://digestivecancers.eu Global Colon Cancer Association https://www.globalcca.org/ a iné
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Pre každého pacienta - mužov i ženy je toto veľmi náročná diagnóza výrazne zasahujúca do života pacienta a jeho okolia: • Nádory obličky dôležitého v sústave močového ústrojenstva, závažným spôsobom zasahujú do fyziologickej fyzickej, psychickej i spoločenskej integrity človeka. • Okrem tohto sa pacient takmer okamžite s potvrdením diagnózy stáva sociálnym prípadom a čaká ho náročná liečba... Od liečby a v pokročilých štádiách závisí aký dlhý a aký kvalitný ich život s diagnózou bude: • Práve vtedy sa na nás obracia veľké množstvo pacientov často veľmi zúfalí s obavami o život a pred veľkou stratou na kvalite života. • Hľadajú u nás niekoho, kto ich pochopí a pomôže s ich ťažkosťami a najmä hľadajú informácie o možnostiach ďalšej liečby aj v neskorej línii. • Ich cesta zvyčajne začína obvodným lekárom VLD, alebo urológom, veľmi často aj na urgentnom príjme. Potom ďalej rádiológ, podľa lokality výskytu nádoru rádioterapeut, onkológ, chirurg, stomická sestra. • Veľmi často hľadajú pomoc u psychológa a psychiatra, pretože diagnóza je veľmi zasahujúca do psychiky a integrity pacienta. • V terminálnych štádiách sú to hospice a paliatívne pracoviská, oddelenia a asociácie domácej zdr. starostlivosti

H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	Život každého pacienta v ktoromkoľvek veku sa po diagnostikovaní takého závažného ochorenia, akým je (metastatická) rakovina obličky - pokročilý karcinómom z renálnych buniek ZÁSADNE ZMENÍ. Na Slovensku stále žiaľ platí, že toto ochorenie je mutujúce, zasahuje do humánnej podstaty a perspektívy človeka. Ovplyvňuje tiež jeho ZÁKLADÉ ŽIVOTNÉ POTREBY, ako je vylučovanie odpadových látok pre normálne fungovanie organizmu. A aj sociálny a ekonomický dopad je závažný - postihnutá je celá rodina, nakoľko sú to ženy a muži starajúci sa o rodiny, neraz sa tešili na peknú jeseň života po rokoch pracovného zaťaženia. Pacienti, ženy i muži sú aj po stanovení diagnózy naďalej členmi rodiny: stále sú matky a manželky, staré mamy, a muži - stále sú to otcovia, manželia starí otcovia – všetci chcú a musia sa starať o chod rodiny ekonomiku a jej sociálny status. S láskou chcú vychovávať deti, vnúčatá, starať sa o rodiny - živiť ich. Čo po nástupe na náročnú onkologickú liečbu MTS diagozy už nie je možné. V pokročilých štádiách je potrebná aj pomoc sociálnych ii opatrovateľských inštitúcií ako aj asistencia rodiny ako opatrovateľov (často dospelé deti pacientov, ktorí však potrebujú živiť svoje rodiny) . Asistencia a opatera je potrebná nielen pri tomto, ale aj pri bežných životných úkonoch - to si však pacient v slovenských pomeroch často nemôže bežne dovoliť. Takmer vždy sa pacient s MTS nádorom obličky stáva sociálne odkázaným – bolo by veľmi prínosné, ak by pre liečbu nemusel odísť z práce – ak je to možné čo najdlhšie, nakoľko náklady na život neúmerne narastú a príjmy do domácnosti klesne. Pacienti na dôchodkoch si nemôžu dovoliť pestrú stravu, výživu a podporné terapie a produkty. Pacienti doplácajú na liečbu dopravu a podporné záležitosti. Zároveň má pacient obavy, či je rodine na ťažko, obracia sa na nás as tým až 80 – 90% pacientov v štádiu po stanovení diagnózy (zdroj survey patientski poradcovia NIE RAKOVINE)
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Na stanovenie diagnózy karcinómu obličky (RCC) pacienti najčastejšie absolvujú zobrazovacie vyšetrenia, predovšetkým ultrazvuk (USG) alebo CT vyšetrenie. Približne u 50 % pacientov je nádor zachytený náhodne – buď pri preventívnom USG vyšetrení u všeobecného lekára alebo urológa, alebo pri CT vyšetrení realizovanom z iného dôvodu iným špecialistom. Druhá polovica pacientov je diagnostikovaná na základe príznakov, ako sú krv v moči, bolesť v boku alebo hmatateľná masa v bruchu, najčastejšie pri vyšetrení u urológa, opäť s následným USG. Po počiatočnom záchyte nasleduje potvrdzujúca diagnostika celotelovým CT vyšetrením (vrátane hrudníka a kostí, najmä pri podozrení na metastatické ochorenie). Histopatologické potvrdenie diagnózy RCC je povinné pred začatím systémovej liečby a realizuje sa buď biopsiou primárneho nádoru obličky, biopsiou metastatického ložiska, alebo vyšetrením vzorky pri chirurgickom odstránení obličky (nephrektómii). Čas od objavenia sa prvých príznakov po stanovenie definitívnej diagnózy je individuálny a závisí od typu symptómov a dostupnosti zdravotnej starostlivosti; zvyčajne trvá približne 1 až 3 mesiace.

	Zdroj: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up⁵ T. Powles Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up⁵ T. Powles, 2024
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Cesta pacienta sa zvyčajne začína u všeobecného lekára - VLD, ktorý pacienta fyzicky vyšetrí a zhodnotí typické príznaky RCC, ako sú krv v moči, bolesti v boku alebo hmatateľná masa v bruchu. Pri podozrení na ochorenie indikuje zobrazovacie vyšetrenie – najčastejšie USG, alebo pacienta priamo odošle k uroológovi. Nádor je pomerne často zachytený aj náhodne pri USG alebo CT vyšetrení realizovanom z iného dôvodu, často s urgentnými ťažkosťami. Pri podozrení alebo potvrdení nádoru obličky nasleduje CT vyšetrenie na potvrdenie nálezu a určenie rozsahu ochorenia. Definitívna diagnóza sa stanovuje na základe histologického vyšetrenia, a to buď: • biopsiou primárneho nádoru alebo metastázy, alebo • vyšetrením vzorky získanej pri nefrektómii (chirurgickom odstránení obličky). Pri lokalizovaných skorých štádiách RCC je pacient po operácii sledovaný najmä uroológom, bez adjuvantnej liečby (na Slovensku). Kontroly prebiehajú približne každé 3–6 mesiacov, vrátane zobrazovacích vyšetrení (USG/CT) pri podozrení na progresiu. V prípade pokročilého alebo metastatického ochorenia je pacient odoslaný ku klinickému onkológovi, ktorý indikuje systémovú liečbu. Onkologické kontroly prebiehajú spravidla každých 1–3 mesiace, v závislosti od typu liečby a klinického stavu pacienta. 2. Pri pokročilom/metastatickom RCC je v súčasnosti na Slovensku v 1. línii liečby dostupná najmä monoterapia tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) – najčastejšie sunitinib alebo pazopanib. Ide však o liečbu, ktorá je z pohľadu súčasných medzinárodných odporúčaní (vrátane ESMO) považovaná za zastaralú. Moderné odporúčania preferujú: • kombináciu TKI + imunoterapia (IO) alebo • kombináciu IO + IO, a to najmä u pacientov so stredným a vysokým rizikom. Kombinácia pembrolizumab + lenvatinib dosahuje najvyššiu mieru odpovedí na liečbu, najviac kompletných odpovedí a najdlhší čas do progresie ochorenia, avšak zatiaľ nie je pre pacientov na Slovensku v 1. línii bežne dostupná.

Table 2. Summary of clinical trials evaluating first-line ICI- and VEGFR-based therapy in advanced and metastatic ccRCC						
Study	Comparator	OS HR	PFS HR	ORR, %	CR rate, %	Median follow-up, months
CheckMate 214 ¹⁶	Sunitinib	ITT: 0.72 I/P risk: 0.68	ITT: 0.86 I/P risk: 0.73	ITT: 39 I/P risk: 42	ITT: 12 I/P risk: 11	67.7
KEYNOTE-426 ¹⁷	Sunitinib	0.73	0.68	60	10	42.8
CheckMate 9ER ¹⁸	Sunitinib	0.70	0.56	56	12	32.9
Cabozantinib–nivolumab	Sunitinib	0.72	0.42	69	17	33.7
CLEAR ¹⁹	Sunitinib	0.61 (immature)	0.65	57	5	14.6
RENATORCH ²⁰	Sunitinib	NR	0.73	43	3	20.2
Axitinib–toripalimab (I/P risk)	Ipilimumab–nivolumab					
COSMIC-313 ²¹	Ipilimumab–nivolumab–cabozantinib					

ccRCC, clear-cell renal cell carcinoma; CR, complete response; HR, hazard ratio; ICI, immune checkpoint inhibitor; I/P, intermediate or poor; ITT, intention to treat; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.



Zdroj: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up⁵ T. Powles Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up⁵ T. Powles, 2024

3. Pacienti liečení **sunitinibom** majú skúsenosť s relatívne **dobrou toleranciou liečby**, pričom nežiaduce účinky vyšších stupňov (3–5) sa vyskytujú u približne 60 % pacientov. Z hľadiska **komfortu a kvality života** je liečba zvládnuteľná a porovnateľná s modernými kombinovanými režimami.

Zásadným problémom však je **výrazne nižšia účinnosť**:

- približne **dvojnásobne rýchlejšia progresia ochorenia** (medián 9,2 mesiaca),
- **nižšia miera odpovedí na liečbu** (okolo 36–37 %), v porovnaní s kombináciou **pembrolizumab + lenvatinib**, ktorá dosahuje medián času do progresie takmer 24 mesiacov a odpovede u viac než 70 % pacientov.

To znamená, že pacienti na Slovensku sú často liečení režimom, ktorý síce zachováva podobnú kvalitu života, no **výrazne zhoršuje ich prognózu a dlhodobé prežívanie** v porovnaní s liečbou odporúčanou podľa súčasných medzinárodných štandardov.

Zdroj : Motzer R et al. J Clin Oncol. 2024;42(11)1222–1228

H0201

Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?

Áno, v súčasnosti existujú skupiny pacientov s pokročilým karcinómom obličky (RCC), ktoré nemajú dobrý prístup k najúčinnnejším dostupným terapiám. V praxi sa to týka **všetkých pacientov v 1. línii liečby pokročilého RCC na Slovensku**, keďže moderná kombinovaná liečba **lenvatinib + pembrolizumab**, odporúčaná európskymi odbornými spoločnosťami (ESMO), nie je na Slovensku dostupná.

Najviac sú týmto obmedzením zasiahnutí:

- **pacienti s nízkym rizikom**, ktorí sú dnes liečení monoterapiou sunitinibom, hoci táto má podľa ESMO odporúčanie **nižšiu úroveň odporúčania** v porovnaní s kombináciou pembrolizumab + lenvatinib (ktorá má úroveň odporúčania 1A a vysoké klinické skóre prínosu – MCBS 4),
- **pacienti so stredným a vysokým rizikom**, u ktorých by sa podľa súčasných odporúčaní **monoterapia TKI nemala**

	používať vôbec a mali by byť liečení výhradne kombináciou TKI + imunoterapia alebo IO + IO. V čom je problém: • pacienti majú v súčasnosti prístup len k menej účinnej liečbe, • dochádza k rýchlejšej progresii ochorenia, nižšej miere odpovedí na liečbu a horšej dlhodobej prognóze, • rozdiely v liečbe vytvárajú nerovnosť oproti pacientom v iných krajinách EÚ, kde sú moderné kombinácie štandardom starostlivosti. Čo by pomohlo lepšiemu prístupu: • sprístupnenie moderných kombinovaných režimov v 1. línii liečby pokročilého RCC, najmä kombinácie lenvatinib + pembrolizumab, • zosúladenie úhradových a indikačných kritérií s aktuálnymi európskymi odporúčaniami ESMO, • umožnenie individualizácie liečby podľa rizikovej skupiny pacienta, aby bola každému pacientovi poskytnutá liečba s najvyšším klinickým prínosom. Zlepšenie prístupu k inovatívnej liečbe by viedlo k výraznému zlepšeniu liečebných výsledkov, prognózy aj dlhodobého prežívania pacientov, bez zásadného zhoršenia kvality života. Zdroj: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up⁵ T. Powles Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up⁵ T. Powles, 2024
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	Ak pacient už o kombinácii lenvatinib + pembrolizumab počul, očakáva od nej najmä vyššiu účinnosť liečby, dlhší čas bez progresie ochorenia a lepšiu prognózu pri zachovaní porovnateľnej kvality života. Pacienti veria, že by im táto liečba umožnila dlhšie fungovať aktívne, znížila neistotu spojenú s rýchlym zhoršením ochorenia a priniesla pocit, že dostávajú liečbu v súlade s modernými európskymi štandardmi. Za hlavné výhody pacienti považujú lepšie liečebné výsledky a zosúladenie liečby na Slovensku s odporúčaniami ESMO. Ako možnú nevýhodu vnímajú potrebu zvládania nových nežiaducich účinkov spojených s imunoterapiou, čo si vyžaduje dobrú edukáciu pacientov aj lekárov; tieto riziká však väčšina pacientov považuje za prijateľné vzhľadom na výrazný prínos liečby.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	

C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?	Existuje určité riziko poškodenia zdravia najmä v súvislosti s imunoterapiou (pembrolizumabom), konkrétne riziko vzniku imunitne sprostredkovaných nežiaducich účinkov. Tie vznikajú aktiváciou imunitného systému a môžu postihovať rôzne orgány (napr. kožu, štítnu žľazu, črevá, pľúca). Pacienti však vnímajú, že výskyt závažných komplikácií je relatívne zriedkavý, nežiaduce účinky sú vo väčšine prípadov včas rozpoznateľné a dobre manažovateľné a že celkový prínos liečby výrazne prevyšuje riziká v porovnaní s monoterapiou TKI. Ako špecifické riziko pacienti vnímajú prítomnosť aktívneho autoimunitného ochorenia v anamnéze, pri ktorom môže byť imunoterapia v niektorých prípadoch nevhodná alebo kontraindikovaná. Aj napriek tomu pacienti chápu, že kombinovaná liečba TKI + imunoterapia alebo IO + IO je súčasným štandardom liečby metastatického RCC, pretože prináša lepšie liečebné výsledky a prognózu, a to aj za cenu potreby dôslednejšej kontroly a spolupráce s lekárom počas liečby.
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?	Na to, aby pacient správne užíval hodnotené liečivo, dodržiaval liečebný režim a pravidelne chodil na kontroly, je kľúčová jasná, zrozumiteľná a opakovaná komunikácia medzi pacientom a ošetrojúcim klinickým onkológom. Pacient by mal byť podrobne informovaný o očakávanom prínose liečby, o spôsobe užívania liekov, ale najmä o možných nežiaducich účinkoch, vrátane tých imunitne sprostredkovaných, a o ich prvých príznakoch. Zásadné je zdôrazniť pacientovi, aby akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa ťažkosti okamžite hlásil lekárovi a nečakal do plánovanej kontroly. Včasná komunikácia umožňuje rýchly manažment nežiaducich účinkov, zmiernenie ich dopadu a v prípade potreby aj úpravu alebo dočasné prerušenie liečby. Práve preto sú pravidelné kontroly u lekára nevyhnutnou súčasťou liečby a pacient by mal rozumieť ich významu pre bezpečnosť, účinnosť liečby a dlhodobý prínos pre jeho zdravie.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Áno, existujú faktory, ktoré môžu pacientom alebo skupinám pacientov zabrániť v prístupe k hodnotenému liečivu. V súčasnosti je hlavným limitom nedostupnosť úhrady kombinovanej liečby pembrolizumab + lenvatinib na Slovensku, hoci ide o štandard 1. línie liečby pokročilého RCC podľa európskych odporúčaní ESMO. Kým nebude liečba hrazená zo zdravotného poistenia, pacienti k nej objektívne nemajú prístup, bez ohľadu na svoj zdravotný stav. Po zabezpečení úhrady môžu prístup k liečbe ovplyvniť medicínske faktory na strane pacienta, najmä prítomnosť aktívneho

	autoimunitného ochorenia alebo potreba dlhodobej liečby vysokými dávkami kortikoidov, ktoré môžu predstavovať kontraindikáciu imunoterapie. Samotná schopnosť zabezpečiť liečbu a manažment nežiaducich účinkov však obmedzením nie je – imunoterapia je už štandardom v iných onkologických diagnózach a klinickí onkológovia na Slovensku majú skúsenosti s jej bezpečným používaním aj naprieč regiónmi.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Liečba kombináciou pembrolizumab + lenvatinib má pozitívny vplyv na schopnosť pacienta pracovať (pre pacienta veľmi dôležité). Z pohľadu kvality života je porovnateľná s monoterapiou TKI (napr. sunitinibom), avšak prináša výrazne lepšiu a dlhodobejšiu odpoveď na liečbu. Vďaka lepšej kontrole ochorenia a pomalšej progresii majú pacienti väčšiu šancu zostať dlhšie fyzicky aktívni, funkční a spoločensky uplatniteľní, čo sa priamo premieňa do lepšej schopnosti zotrvať v pracovnom procese alebo sa do práce vrátiť.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Používanie kombinácie pembrolizumab + lenvatinib má na aktivity denného života pozitívny alebo neutrálny vplyv. Pacienti majú pri tejto liečbe porovnateľnú kvalitu života ako pri monoterapii TKI (napr. sunitinibom), bez výrazného zhoršenia schopnosti zvládať bežné denné činnosti, ako je starostlivosť o seba, pohyb, sociálne kontakty či bežné domáce aktivity. Zároveň sa však očakáva zlepšenie celkovej funkčnosti pacienta v čase, keďže liečba prináša lepšiu a dlhodobejšiu kontrolu ochorenia. To môže viesť k vyššej miere samostatnosti, lepšiemu spoločenskému uplatneniu a väčšej možnosti pracovať alebo zostať aktívny v porovnaní so súčasne dostupnou liečbou.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Hodnoteného liečiva – kombinácia pembrolizumab + lenvatinib – prináša významné prínosy nielen pre samotného pacienta, ale aj pre jeho príbuzných, opatrovateľov a spoločnosť ako celok. Vďaka lepšej a dlhodobejšej odpovedi na liečbu pri zachovaní porovnateľnej kvality života sa zvyšuje šanca pacienta zostať dlhšie samostatný, aktívny a pracovne uplatniteľný, čo znižuje psychickú aj fyzickú záťaž pre rodinu a opatrovateľov. Pre spoločnosť to znamená nižšiu mieru invalidizácie, potenciálne nižšie sociálne náklady a zachovanie produktivity pacienta.

	Pre príbuzných a opatrovateľov však liečba prináša aj určité organizačné nároky, najmä potrebu zabezpečiť pravidelné návštevy ambulancie klinického onkológa každé 3 alebo 6 týždňov (v závislosti od aplikačného režimu pembrolizumabu). Na druhej strane, perorálne užívanie lenvatinibu znižuje potrebu častých hospitalizácií a umožňuje liečbu zvládať prevažne v domácom prostredí. Celkovo však prínosy v podobe lepšej kontroly ochorenia, vyššej stability zdravotného stavu a väčšej nezávislosti pacienta výrazne prevažujú nad možnými nevýhodami.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. • V súčasnosti existujú skupiny pacientov s pokročilým karcinómom obličky (RCC), ktoré nemajú dobrý prístup k najúčinnnejším dostupným terapiám. V praxi sa to týka všetkých pacientov v 1. línii liečby pokročilého RCC na Slovensku, keďže moderná kombinovaná liečba lenvatinib + pembrolizumab, odporúčaná európskymi odbornými spoločnosťami (ESMO), nie je na Slovensku dostupná. Rozdiely v liečbe vytvárajú nerovnosť oproti pacientom v iných krajinách EÚ, kde sú moderné kombinácie štandardom starostlivosti. • Naši pacienti majú v súčasnosti prístup len k menej účinnej liečbe: Dochádza k rýchlejšej progresii ochorenia, nižšej miere odpovedí na liečbu a horšej dlhodobej prognóze, kombinácia pembrolizumab + lenvatinib dosahuje najvyššiu mieru odpovedí na liečbu, najviac kompletných odpovedí a najdlhší čas do progresie ochorenia, avšak zatiaľ nie je pre pacientov na Slovensku v 1. línii bežne dostupná. • Na to, aby pacient správne užíval hodnotené liečivo, dodržiaval liečebný režim a pravidelne chodil na kontroly, je kľúčová jasná, zrozumiteľná a opakovaná komunikácia medzi pacientom a ošetrojúcim klinickým onkológom. • Pacient by mal byť podrobne informovaný o očakávanom prínose liečby, o spôsobe užívania liekov, ale najmä o možných nežiaducich účinkoch, vrátane tých imunitne sprostredkovaných, a o ich prvých príznakoch	
kujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

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 pembrolizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh 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: 23.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 21.05.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť klinický dôkaz pre porovnanie účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie voči komparátorom SUN a PAZ v populácii pacientov s pokročilým non-ccRCC. Zapracovať uvedený klinický dôkaz do FEM a BIM.	DR predpokladá prenositeľnosť mechanizmu účinku medzi ccRCC a non-ccRCC pacientami a vo svojej odpovedi predložil klinický dôkaz na úrovni jednoramennej štúdie fázy II (KEYNOTE-B61), ktorá skúmala kombináciu PEM + LEN u pacientov s pokročilým non-ccRCC. Na základe predloženej štúdie, ako aj ďalšej argumentácie trvá na pôvodne navrhovanom znení IO. Ďalšiu argumentáciu DR uvádzame v bodoch nižšie: • Incidencia non-ccRCC je nízka, v dôsledku čoho väčšina klinických dôkazov pre túto populáciu pochádza z retrospektívnych alebo observačných nerandomizovaných štúdií. • Indikácia podľa EMA zahŕňa pacientov s ccRCC aj non-ccRCC. Podľa EMA je možná extrapolácia medzi subtypmi ochorenia v situáciách limitovanej realizovateľnosti randomizovaných štúdií. • Podľa ESMO odporúčaní môže byť terapeutický režim PEM + LEN zvažovaný aj u pacientov s non-ccRCC. • NICE vo svojom hodnotení nepožadoval separátne dôkazy pre ccRCC a non-ccRCC populáciu a odporučil úhradu pre celú skupinu pacientov. • DR predložil stanoviská 2 odborníkov zo slovenskej klinickej praxe, ktoré podporujú rozšírenie IO aj pre pacientov s non-ccRCC. DR zároveň výsledky nezapracoval do FEM a BIA. DR navrhol zachovanie metodiky FEM a BIA tak, aby analýza nákladovej efektívnosti vychádzala z výsledkov štúdie KEYNOTE-581.	Odpoveď DR ponechávame na posúdenie kategorizačnou komisiou. Výsledky jednoramennej štúdie KEYNOTE-B61 nepovažujeme za dôkaz, ktorý by v dostatočnej metodologickej kvalite umožňoval stanovenie prínosu PEM + LEN voči relevantným komparátorom. Nespochybnujeme prístupy EMA, ESMO, NICE, ako ani vstupy klinických odborníkov – na základe samotných odporúčaní však nie je možné stanovenie prínosu v skupine pacientov s non-ccRCC, ani zhodnotenie nákladovej efektívnosti kombinácie PEM + LEN voči relevantným komparátorom. Podobne, nezapracovanie výsledkov pre pacientov s non-ccRCC do FEM a BIA znemožňuje stanovenie nákladovej efektívnosti pre hodnotenú intervenciu v tejto skupine pacientov.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 24.04.2026	Odpoveď DR Dátum 1. odpovede: 30.04.2026 Dátum 2. odpovede: 05.05.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Predložiť najaktuálnejšie zdrojové údaje pre RDI použité vo FEM.	DR poskytol požadované zdrojové údaje.	Akceptujeme odpoveď DR. Poskytnuté údaje sme do FEM nezapracovali, nakoľko ich zmena nemá významný vplyv na výsledok. Akceptujeme nastavenie v základnom scenári DR. Viac v časti 5.1.6.
Vysvetliť diskrepanciu identifikovanú medzi zastúpením následnej liečby použitej vo FEM a zastúpením následnej liečby v najaktuálnejšom DCO a poskytnúť zdrojové údaje pre zastúpenie aplikované vo FEM.	DR vysvetlil dôvod identifikovanej diskrepancie.	Akceptujeme odpoveď DR. Zloženie následnej liečby sme upravili s ohľadom na poskytnuté zdrojové údaje a informácie o dostupných liečebných možnostiach v slovenskej klinickej praxi. Viac v časti 5.1.6.
Upresniť spôsob kalkulácie lokálnej adaptácie zastúpenia následnej liečby.	DR upresnil spôsob kalkulácie lokálnej adaptácie.	Akceptujeme odpoveď DR. Výpočet lokálnej adaptácie sme upravili tak, aby bola následná liečba rozpočítaná medzi dostupné liečivá s prihliadnutím na ich terapeutickú skupinu. Viac v časti 5.1.6.

DR v rámci 1. odpovede na výzvu uviedol, že zodpovedanie jedného z bodov zaslanej žiadosti o súčinnosť si vyžaduje dlhší čas. DR bol čas na zodpovedanie predmetnej otázky poskytnutý.

Žiadosť o súčinnosť č. 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 30.07.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 07.08.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť spôsob zohľadnenia disutilít súvisiacich s AEs v hodnotách utilít, resp. vysvetliť dôvod aplikovania dodatočnej disutility súvisiacej s AEs.	DR objasnil spôsob zohľadnenia výskytu AEs v hodnotách utilít, a taktiež spôsob stanovenia hodnôt disutilít.	Akceptujeme odpoveď DR. Akceptujeme s neistotou nastavenie v základnom scenári DR. Viac v časti 5.1.5.
Objasniť zdroje výskytu AEs v jednotlivých ramenách.	DR poskytol zdrojové dáta aplikovaných výskytov AEs a zdôvodnil použité predpoklady.	Akceptujeme odpoveď DR. Akceptujeme výskyt AEs v ramenách PEM + LEN a SUN v základnom scenári DR. Akceptujeme s neistotou výskyt AEs v ramene PAZ v základnom scenári DR. Viac v časti 5.1.4.
Vysvetliť dôvod zahrnutia klinických dát z ramena LEN + EVE do výpočtu nákladov na následnú liečbu, stanovenia hodnôt utilít, ako aj hodnôt disutilít.	DR objasnil dôvod zohľadnenia klinických dát z ramena LEN + EVE v príslušných nastaveniach.	Akceptujeme odpoveď DR. Akceptujeme s neistotou nastavenie v základnom scenári DR. Viac v časti 5.1.2.

Žiadosť o súčinnosť č. 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 17.09.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 23.09.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Odôvodniť využitie výpočtu nákladov na LEN na základe spotreby kapsúl zo štúdie KEYNOTE-581 a objasniť predpoklad pre rovnakú úhradu za 4 mg a 10 mg kapsulu LEN.	DR uviedol dôvody pre využitie zvoleného nastavenia.	Neakceptujeme odpoveď DR. Nastavenie sme upravili tak, aby výpočet nákladov na LEN vychádzal z úhrady za mg liečiva. Viac v časti 5.1.6.