

Liečivo cemiplimab (Libtayo) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického a lokálne pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

38102

ATC skupina:

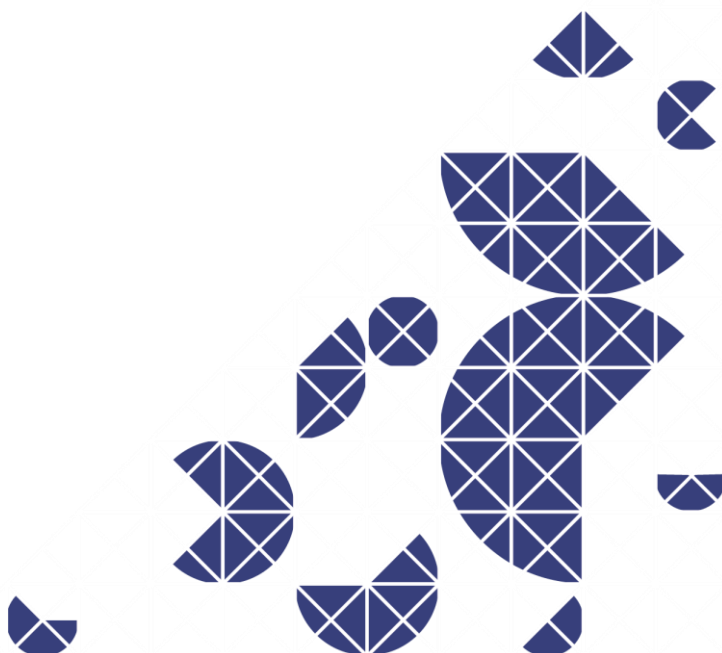
L01FF06

ŠÚKL kód:

2200D

Publikované dňa:

08.05.2026

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

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Libtayo v prvej línii liečby dospelých pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$ bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■ € za balenie, čo zodpovedá ■ % zľave voči požadovanej výške úhrady zhodnej s maximálnou úhradou vo verejnej lekárni vo výške 3 616 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

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

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm pľúc (LC, z angl. Lung carcinoma) je závažné malígne ochorenie a celosvetovo predstavuje najčastejšie diagnostikovaný nádor a najčastejšiu príčinu úmrtia na onkologické ochorenia. Na Slovensku je druhým najčastejším zhubným ochorením u mužov a štvrtým u žien. Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC, z angl. Non-small cell lung cancer) tvorí prevažnú väčšinu všetkých prípadov karcinómu pľúc a vo veľkej časti je diagnostikovaný až v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu, keď kuratívna liečba nie je možná. Pokročilé štádiá NSCLC sú spojené s nepriaznivou prognózou. Päťročné prežívanie dosahuje približne 37 % pri lokálne pokročilom a len 9 % pri metastatickom ochorení.

Cieľom liečby je najmä spomalenie progresie ochorenia, predĺženie prežívania a zachovanie kvality života pacientov. Ochorenie je spojené s významnou symptomatickou záťažou, najmä pretrvávajúcim kašľom, dýchavičnosťou, únavou, bolesťou a úbytkom hmotnosti. V súčasnej klinickej praxi na Slovensku závisí liečba pacientov v pokročilých štádiách NSCLC od expície ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1, z angl. Programmed cell death protein-1 ligand), histologického podtypu, prítomnosti mutácií, operovateľnosti nádoru, vhodnosti rádioterapie, celkového klinického stavu pacienta a pod.

Podľa vyjadrení klinických odborníkov existuje podskupina pacientov, najmä s lokálne pokročilým NSCLC nevhodných na rádioterapiu, u ktorých sú dostupné liečebné možnosti obmedzené. Zároveň u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ($\geq 50\%$) je v súčasnosti v slovenskej praxi dostupná najmä imunoterapia v monoterapii, hoci medzinárodné odporúčania umožňujú aj kombinované režimy. Zaradenie kombinácie imunoterapie s chemoterapiou tak predstavuje rozšírenie terapeutických možností a potenciál na zlepšenie klinických výsledkov u týchto skupín pacientov.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **CEM** (cemiplimab) + **PBC** (chemoterapia na báze platiny, z angl. Platinum based chemotherapy) = **KPT** (karboplatina)/**CPT** (cisplatina) + **PEME** (pemetrexed)/**PAXT** (paklitaxel)
Liek Libtayo 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:
 - **ATZ** = atezolizumab pre podskupinu pacientov: akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 $\geq 50\%$ s metastatickým NSCLC
 - **PEM** = pembrolizumab pre podskupinu pacientov: akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 $\geq 50\%$ s metastatickým NSCLC
 - **PEM + PBC** pre podskupiny pacientov: skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 % a neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 % s metastatickým NSCLC

- **PBC** pre všetky podskupiny pacientov podľa histologického podtypu a expresie PD-L1 s lokálne pokročilým NSCLC

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Kombinácia CEM a PBC preukázala štatisticky významný a klinicky relevantný prínos oproti samotnej chemoterapii PBC u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC** v klinickej štúdii EMPOWER-Lung 3, časti 2. Prínos CEM + PBC vs. PBC bol preukázaný u pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1 v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť $n = 466$ (ITT, z angl. Intention to treat) a v následných *post-hoc* analýzach pre populáciu s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$. **Prínos CEM + PBC voči komparátorom ATZ, PEM a PEM + PBC je založený na výsledkoch sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. Network meta-analysis), ktoré naznačujú podobnú účinnosť, avšak kvalita dôkazu je nízka a spojená so značnou neistotou** vzhľadom na heterogenitu populácií a absenciu priamych porovnaní.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival): Prínos CEM + PBC voči placebo (PLA) + PBC v OS považujeme za preukázaný.** V štúdii EMPOWER-Lung 3, časť 2 bol pri mediáne sledovania 28,4 mesiacov v ITT populácii medián OS 21,1 mesiaca (95 % CI: 15,9 – 23,5) v ramene CEM + PBC oproti 12,9 mesiacov (95 % CI: 10,6 – 15,7) v ramene PLA + PBC, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel v prospech CEM + PBC (HR = 0,65; 95 % CI: 0,51 – 0,82; $p = 0,0003$). Pri 5-ročnom sledovaní (60,9 mesiacov) boli výsledky konzistentné (HR = **0,66**; 95 % CI: 0,531 – 0,825; $p = 0,0023$). V *post-hoc* analýze dát z mediánu sledovania 28,4 mesiaca z podskupiny pacientov s PD-L1 $\geq 1\%$, ktorá zodpovedá hodnotenej populácii, bol medián OS 24,0 mesiaca (95 % CI: 20,9 – 28,4) pre CEM + PBC oproti 12,1 mesiaca (95 % CI: 10,1 – 15,7) pre PLA + PBC (HR = 0,537; 95 % CI: 0,41 – 0,70; $p < 0,0001$). **Prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v OS v jednotlivých subpopuláciách považujeme za podobný na základe NMA, no značne neistý.** NMA analýza [redacted] v OS pre CEM + PBC. HR pre OS [redacted], čo [redacted] medzi porovnávanými liečebnými režimami.
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival): Prínos CEM + PBC voči PLA + PBC v PFS považujeme za preukázaný.** V štúdii EMPOWER-Lung 3, časť 2 bol pri mediáne sledovania 28,4 mesiacov v ITT populácii medián PFS 8,2 mesiaca (95 % CI: 6,4 – 9,0) v ramene CEM + PBC oproti 5,5 mesiacov (95 % CI: 4,3 – 6,2) v ramene PLA + PBC, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel v prospech CEM + PBC (HR = 0,55; 95 % CI: 0,44 – 0,68; $p < 0,0001$). Pri 5-ročnom sledovaní boli výsledky konzistentné (HR = **0,579**; 95 % CI: 0,467 – 0,718; $p < 0,0001$). V *post-hoc* analýze dát z mediánu sledovania 28,4 mesiaca z podskupiny pacientov s PD-L1 $\geq 1\%$, ktorá zodpovedá hodnotenej populácii, bol medián PFS 8,3 mesiaca (95 % CI: 6,7 – 10,8) pre CEM + PBC oproti 5,5 mesiacov (95 % CI: 4,3 – 6,2) pre PLA + PBC (HR = 0,48; 95 % CI: 0,37 – 0,62). **Prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v PFS v jednotlivých subpopuláciách považujeme za podobný na základe NMA, no značne neistý.** NMA analýza [redacted] v PFS pre CEM + PBC. HR pre PFS [redacted], čo [redacted] medzi porovnávanými liečebnými režimami.
- **V kvalite života meranej pomocou EORTC QLQ-30 dotazníka v štúdii EMPOWER-Lung 3, časti 2 neboli v ITT populácii dosiahnuté štatisticky významné rozdiely medzi ramenami CEM + PBC a PLA + PBC, pre primárny parameter kvality života GHS/QoL¹.** Jediný štatisticky významný rozdiel v prospech CEM + PBC bol pozorovaný v zmiernení bolesti v rámci symptómových škál EORTC QLQ-C30. V podskupinových analýzach boli dosiahnuté štatisticky významné rozdiely medzi ramenami CEM + PBC a PLA + PBC v podskupine pacientov s expresiou PD-L1 1 – 49 % v prospech CEM + PBC v zmiernení bolesti v rámci EORTC QLQ-C30 symptómových škál a v emočnom fungovaní. Analýza času do klinicky významného zhoršenia v ITT populácii preukázala konzistentné a štatisticky významné predĺženie času do zhoršenia v prospech CEM + PBC naprieč viacerými funkčnými aj symptómovými škálami. **Výsledky kvality života voči ostatným relevantným komparátorom v jednotlivých podskupinách z NMA nie sú dostupné.**
- **Na základe analýzy bezpečnosti v ITT populácii v EMPOWER-Lung 3, časti 2** bol výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAE, z angl. Treatment emergent adverse effect) bol celkovo podobný medzi ramenami (96,5 % pre CEM + PBC vs. 94,8 % pre PLA + PBC). V ramene CEM + PBC bol zaznamenaný vyšší výskyt TEAE stupňa ≥ 3 (48,7 % pre CEM + PBC a 32,7 % pre kontrolné rameno) a nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAE, z angl. Treatment related adverse effect) 30,1 % a 18,3

¹ Globálny zdravotný stav / kvalita života (z angl. Global Health Status / Quality of Life)

% pre PLA + PBC), vrátane vyššieho podielu prerušení liečby (2,9 % pre CEM + PBC, 0,7 % pre PLA + PBC). Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (irAE, z angl. Immune-related adverse event) sa vyskytli u 18,9 % pacientov liečených CEM + PBC, pričom závažné irAE boli zriedkavé 2,9 %. **NMA analýzu bezpečnosti nepovažujeme za relevantnú, DR nepredložil numerické výsledky bezpečnosti, NMA nezahŕňala porovnanie s relevantnými komparátormi.**

- **Validitu klinickej štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 považujeme za adekvátnu pre zhodnotenie prínosu liečby CEM + PBC voči PBC.** Zdrojom neistoty je skutočnosť, že do štúdie boli zaradení pacienti s akoukoľvek úrovňou PD-L1 expresie, pričom v rámci tohto hodnotenia je relevantná len populácia s PD-L1 ≥ 1 % a výsledky pre hodnotenú populáciu vychádzajú z *post-hoc* analýz so zníženou štatistickou robustnosťou. Ďalším zdrojom neistoty je možnosť pokračovania liečby po progresii v ramene CEM + PBC, čo mohlo viesť k nadhodnoteniu účinku v OS. **Validitu NMA analýzy pre zhodnotenie prínosu CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC považujeme za nízku.** Zdrojom neistoty je nízky počet zahrnutých štúdií, ktoré vykazujú významnú klinickú heterogenitu z hľadiska charakteristík pacientov, použitých liečebných režimov a následnej liečby, pričom táto heterogenita nebola v NMA adekvátne adresovaná. Odhady účinnosti z NMA sú preto spojené s vysokou mierou neistoty a vyžadujú opatrnú interpretáciu.

Za limitáciu externej validity štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 považujeme obmedzenú reprezentatívnosť populácie, keďže do štúdie boli zaradení prevažne pacienti s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0 – 1). Zároveň pacienti s lokálne pokročilým NSCLC nevhodní na definitívnu chemorádioterapiu tvorili len malú časť populácie (približne 15 %), čo zvyšuje neistotu odhadu komparatívneho účinku CEM + PBC vs. PBC pre túto skupinu pacientov. Vzhľadom na nižšie štádium ochorenia však neočakávame, že by prínos liečby u populácie pacientov s laNSCLC bol horší ako prínos pozorovaný v štúdií EMPOWER-Lung 3, časť 2. Externú validitu môže ďalej znižovať rozdielne zloženie chemoterapeutických režimov a následnej liečby po progresii v porovnaní s bežnou klinickou praxou. Neistota v externej validite NMA je spôsobená najmä zahrnutím selektovanej populácie pacientov s lepším výkonnostným stavom (ECOG 0 – 1), bez viacerých komorbidít a so zastúpením aj pacientov s lokálne pokročilým NSCLC. Významné rozdiely a nedostatočné reportovanie následnej liečby medzi štúdiami môže rovnako ovplyvniť prenositeľnosť odhadov o účinnosti liečby na slovenský kontext.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Cemiplimab pri požadovanej výške úhrady 3 616 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- Držiteľ registrácie predložil spolu 7 samostatných výsledkov nákladovej efektívnosti v rámci troch farmakoekonomických modelov. Z dôvodu prehľadnosti reportujeme iba výsledok voči komparátoru, pri ktorom vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada.
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie, konkrétne pre 3. podskupinu pacientov (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), z ktorého vychádza NIHO výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti, dosiahol režim intervencie CEM + PBC voči komparátoru PEM + PBC inkrementálne náklady v analýze minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimization Analysis) vo výške ■■■ €. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje CEM + PBC voči PEM + PBC inkrementálne náklady v CMA analýze vo výške ■■■ €, pričom v rámci CMA analýzy musia byť pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti inkrementálne náklady nižšie ako 0 (t. j. minimálne - 0,01 €).

Aby liek Libtayo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 616 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške 3 616 €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je modelovanie času do ukončenia liečby (TTD, z angl. Time to treatment discontinuation) pre CEM + PBC na základe pomerov TTD/PFS odvodených z Kaplan-Meierových (KM) dát pre PEM + PBC, ktoré predpokladá porovnatelnosť populácií medzi štúdiami (najmä EMPOWER-Lung 3 a zdrojovými dátami pre komparátor), čo nemusí byť splnené a môže viesť k skresleniu odhadu trvania liečby PEM + PBC. Neistotu ďalej zvyšuje odhad percentuálneho zastúpenia následnej liečby bez možnosti nezávislého

overenia, modelovanie kvality života (vrátane použitia utilít z ITT populácie, externých zdrojov a obmedzeného zberu údajov po progresii) a odhady podielu pacientov na udržiavacej liečbe PEME pri obmedzenej dostupnosti dát. Viaceré neistoty ovplyvňujú prevažne výsledky analýzy užitočnosti (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis) v porovnaní s komparátorom PBC. Tieto neistoty sú znížené výsledkami nákladovej efektívnosti v modeli CUA, ktoré sú pri maximálnej nákladovo efektívnej úhrade prepočítanej z CMA analýzy dostatočne pod prahovou hodnotou.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR vo farmakoekonomickom modeli pre 3. podskupinu (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %). Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v rámci CMA analýzy v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Oprava CMA analýzy, t. j. nastavenie rovnakých QALY a LY medzi PEM + PBC a intervenciou CEM + PBC (zníženie inkrementálnych nákladov voči PEM + PBC o 0,5-tisíc €).
- Úprava nákladov na zdravotné stavy pred a po progresii ochorenia (zanedbateľný dopad na výsledok v CMA analýze² pre komparátor PEM + PBC)
- Nastavenie začiatku treatment waning OS a PFS, t. j. na postupné znižovanie od 36 – 60 mesiacov (zanedbateľný dopad na výsledok v CMA² analýze pre komparátor PEM + PBC)

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Zapracovanie jednotkových nákladov pre komparátory PEM a ATZ podľa zmlúv o podmienkach úhrady (MEA, z angl. managed entry agreement) (zmena inkrementálnych nákladov voči PEM + PBC ■■■ €).
- Úprava modelovaného TTD pre komparátor PEM + PBC (zmena inkrementálnych nákladov voči PEM + PBC ■■■ €)

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Libtayo v kombinácii s PBC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v treťom roku od rozšírenia indikačného obmedzenia (25 – 36 mesiacov) vo výške ■■■ € (z toho náklady na liek Libtayo vo výške ■■■ €) a čistý dopad liečby liekom Libtayo (cemiplimab) v kombinácii s PBC vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Libtayo. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu veľkosti cieľovej populácie, predpokladov o penetrácii trhu liekom Libtayo a trhových podielov komparátorov a použitia čiastočne neaktuálnych epidemiologických vstupov.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Libtayo sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 1, na základe štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neeefektívne lieky môže viesť k zaoštvaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

² Časť zapracovaných zmien bola vykonaná primárne pre účely validácie CUA analýzy; vzhľadom na predpoklad ekvivalentnej účinnosti v CMA analýze tieto zmeny nemajú žiadny alebo majú len minimálny vplyv na inkrementálne náklady v CMA.

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	6
Použité skratky	8
Časový priebeh hodnotenia	11
Informácie o dokumente	12
1. Predmet hodnotenia	13
1.1. Výskumné otázky	13
1.2. Inklúzne kritériá	13
2. Metóda	16
2.1. Výskumné podotázky	16
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	16
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie	17
2.4. Metodické limitácie	17
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	19
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	19
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	22
3.3. Opis intervencie (B0001)	27
3.4. Registrácia technológie (A0020)	28
3.5. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	29
3.6. Relevantné komparátory (B0001)	30
3.7. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	33
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	34
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	34
4.2. Výsledky účinnosti	40
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	49
4.4. Výsledky bezpečnosti	50
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	53
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	61
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	61
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	71
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	77
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	79
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	79
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	84
7.1. Etická analýza	84
7.2. Organizačné aspekty	85
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	86
7.4. Právne aspekty	87
8. Zdroje	88
9. Apendix	93
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	93
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	93
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	104
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	104
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	105

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	13
Tabuľka 2: Algoritmus liečby lokálne pokročilého NSCLC podľa ESMO odporúčaní	23
Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov podľa prieskumu DR, relevantné komparátory	30
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	34
Tabuľka 5: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	34

Tabuľka 6: Základná charakteristika populácií v štúdiách vstupujúcich do NMA (rameno intervencie vs. komparátor)	39
Tabuľka 7: Čas analýzy dát štúdií vstupujúcich do NMA	40
Tabuľka 8: Medián OS podľa histologického podtypu a úrovne expresie PD-L1, DCO 14. júna 2022	41
Tabuľka 9: Medián PFS podľa histologického podtypu a úrovne expresie PD-L1, DCO 14. júna 2022	45
Tabuľka 10: Porovnanie bezpečnostných ukazovateľov pre rameno CEM + PBC a rameno PLA + PBC v ITT populácii pri DCO 27. februára 2025	52
Tabuľka 11: Odhadované priemerné mesačné náklady na manažment zdravotnej starostlivosti u pacienta pred a po progresii ochorenia podľa DR a NIHO	69
Tabuľka 12: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v 1. podskupine (akýkoľvek histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 \geq 50 %) vo FEM1	71
Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v 2. podskupine (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM2	72
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v 3. podskupine (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM3	73
Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v 1. podskupine (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %) vo FEM1	74
Tabuľka 16: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v 2. podskupine (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM2	75
Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v 3. podskupine (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM3	76
Tabuľka 18: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	77
Tabuľka 19: Podiel pacientov negatívnych na EGFR, ALK a ROS1 mutácie v skupinách PBVL a PSVL podľa DR v rámci výpočtu cieľovej populácie vhodnej na liečbu CEM pre rok 2025	79
Tabuľka 20: Odvodenie penetrácie trhu pre PBVL pacientov v metastatickom klinickom štádiu pre 1., 2. a 3. podskupinu pacientov	80
Tabuľka 21: NIHO prepočet redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení lieku Libtayo na trh	81
Tabuľka 22: NIHO adjustovaný prepočet redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení lieku Libtayo na trh, so zahrnutím laNSCLC	82
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	83
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	83

Obrázky

Obrázok 1: Zaradenie NSCLC do štádií na základe TNM klasifikácie	21
Obrázok 2: ESMO odporúčania pre neskvamózny NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu	24
Obrázok 3: ESMO odporúčania pre skvamózny NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu	25
Obrázok 4: Liečebné postupy pri lokálne pokročilom a metastatickom NSCLC podľa Národných smerníc z roku 2016	26
Obrázok 5: Porovnávací sieť viacerých liečebných režimov z NMA analýzy podľa PD-L1 expresie a histologického podtypu NSCLC	36
Obrázok 6: Základná charakteristika populácie ITT štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2	38
Obrázok 7: KM krivky OS v ITT populácii, DCO 14. júna 2022	41
Obrázok 8: KM krivky OS v podskupine PD-L1 \geq 1 %, DCO 14. júna 2022	42
Obrázok 9: KM krivky OS v ITT populácii, DCO 27. februára 2025	42
Obrázok 10: KM krivky OS v podskupine PD-L1 \geq 1 %, DCO 27. februára 2025	43
Obrázok 11: Odhadované OS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM a ATZ v monoterapii u pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom a expresiou PD-L1 \geq 50 %	43
Obrázok 12: Odhadované OS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov so skvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %	44
Obrázok 13: Odhadované OS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov s neskvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %	44
Obrázok 14: Kaplan-Meierove krivky PFS v ITT populácii, DCO 14. júna 2022	45

Obrázok 15: Kaplan-Meierove krivky PFS v subpopulácii PD-L1 \geq 1 %, DCO 14. júna 2022.....	46
Obrázok 16: KM krivky PFS v ITT populácii, DCO 27. februára 2025.....	46
Obrázok 17: Odhadované PFS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s intervenciami PEM a ATZ monoterapiami u pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom, PD-L1 \geq 50).....	47
Obrázok 18: Odhadované PFS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov so skvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %	47
Obrázok 19: Odhadované PFS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov s neskvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %	47
Obrázok 20: Funkčné a symptómové škály; forest plot pozorovaných rozdielov podľa dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-L13 medzi ramenami CEM + PBC a PLA + PBC v populácii ITT; DCO 14. júna 2022	48
Obrázok 21: PROs v podskupinách podľa expresie PD-L1; DCO 14. júna 2022	49
Obrázok 22: Sieťový diagram pre analýzu bezpečnosti scenára akýchkoľvek histologický podtyp, akákoľvek PD-L1 expresia.....	50
Obrázok 23: TEAE hlásené u najmenej 10 % pacientov v bezpečnostnej populácii ITT	51
Obrázok 24: Akékoľvek TRAE hlásené u \geq 5 % pacientov v populácii ITT	51
Obrázok 25: Akékoľvek irAE identifikované sponzorom v populácii ITT	52
Obrázok 26: TEAE v subpopulácii s PD-L1 \geq 1 %, DCO 14. júna 2022.....	52
Obrázok 27: Súhrn výsledkov bezpečnostnej analýzy NMA pre scenár akýchkoľvek histologický podtyp, akákoľvek expresia PD-L1	53
Obrázok 28: Analýza bezpečnosti z NMA, pacienti s akýmkoľvek histologickým podtypom a akoukoľvek expresiou PD-L1.....	53
Obrázok 29: Grafické znázornenie štruktúry PSM modelov predložených DR	62
Obrázok 30: Porovnanie PFS a TTD pre PEM + PBC z interne dostupných dát z hodnotenia NIHO č. 56 a nastavenia NIHO v tomto hodnotení	66

Použité skratky

ACS	Americká spoločnosť pre rakovinu (z angl. American Cancer Society)
AE	nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
AESI	nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (z angl. Adverse events of special interest)
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu (AJCC, z angl. American Joint Committee on Cancer)
ALK	anaplastická lymfómová kináza (z angl. Anaplastic lymphoma kinase)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	inovatívna liečba (z angl. Advanced therapy medicinal product)
ATZ	atezolizumab
AUC	plocha pod krivkou (z angl. Area under curve)
BCC	bazocelulárny karcinóm (z angl. Basal cell carcinoma)
BSC	najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care)
BRAF	homológ B vírusového sarkómu myšieho sarkómu v-Raf (z angl. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)
BSA	plocha povrchu tela (z angl. Body surface area)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	Označenie európskej zhody (z fran. Conformité Européenne)
CEM	cemiplimab
CI	interval spoľahlivosti (z angl. Confidence interval)
CMA	analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimization Analysis)
CNS	centrálny nervový systém
CPT	cisplatin
CrI	interval kredibility (z angl. Credible interval)
CRT	chemorádioterapia
CSCC	skvamocelulárny karcinóm kože (z angl. Cutaneous squamous cell carcinoma)
CTLA-4	cytotoxický T-lymfocytový antigén 4
CUA	analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost-Utility Analysis)

DAE	prerušenie liečby z dôvodu nežiaducej udalosti akejkoľvek príčiny (z angl. Discontinuations due to all-cause adverse events)
DCO	dátum zberu dát (z angl. Data cut-off)
DR	držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiacia skupina pre NICE (z angl. Evidence 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)
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora (z angl. Epidermal growth factor receptor)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov - základ 30 (z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30)
EORTC QLQ-LC13	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov - karcinóm pľúc 13 (z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire - Lung Cancer 13)
EQ-5D	dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society For Medical Oncology)
ESMO – MCBS	škála klinického prínosu (z angl. ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FDA	Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (z angl. Food drug agency)
FER	farmakoekonomický rozbor
GFR	rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. Glomerular Filtration Rate)
GHS/QoL	globálny zdravotný stav / kvalita života (z angl. Global Health Status / Quality of Life)
HBV	vírus hepatitídy B
HCV	vírus hepatitídy C
HDP	hrubý domáci produkt
HER2	receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (z angl. Human epidermal growth factor 2)
HHI	inhibitor dráhy hedgehog (z angl. hedgehog pathway inhibitor)
HIV	vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (z angl. Human immunodeficiency virus)
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)
IC	výber skúšajúceho (z angl. Investigator's choice)
ICI	inhibitor imunitných kontrolných bodov (z angl. immune checkpoint inhibitor)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IMAE	imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti (z angl. Immune-mediated adverse events)
IO	indikačné obmedzenie
IQR	medzikvartilový rozsah (z angl. The interquartile range)
IQWiG	Nemecký Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
irAE	imunitne sprostredkovaná nežiaduca udalosť (z angl. Immune-related adverse event)
IRC	nezávislá komisia (z angl. Independent Review Committee)
ITT	populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat)
IWRS	interaktívny webový systém odpovede (z angl. Interactive Web Response System)
KM	Kaplan-Meier
KPT	karboplatina
KRAS	Kirsten rat sarcoma vírusový onkogén (z angl. mutation p.G12C in Kirsten rat sarcoma viral oncogene)
laNSCLC	lokálne pokročilý NSCLC (z angl. Locally advanced non-small cell lung cancer)
LC	karcinóm pľúc (z angl. Lung carcinoma)
LY	dĺžka života v rokoch (z angl. life years)
MAIC	nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MEA	zmluva o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement)
MET	proto-onkogén MET (z angl. Mesenchymal-epithelial transition – proto-onkogén)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MMRM	model zmiešaných efektov pre opakované merania (z angl. Mixed-effects model for repeated measures)
mNSCLC	metastatický NSCLC (z angl. Metastatic non-small cell lung cancer)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

NA	nedostupné (z angl. not available)
NCT	identifikačné číslo národnej klinickej štúdie v databáze ClinicalTrials (z angl. National clinical trial)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NE	nehodnotiteľné
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NMA	sieťová metaanalýza (z angl. Network meta-analysis)
NOR	Národný onkologický register
N-PAXT	nab-paklitaxel
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Non-small cell lung cancer)
NTRK	neurotrofná receptorová tyrozínkináza (z angl. Neurotrophic tyrosine receptor kinase)
ONK	onkológ
OR	pomer šancí (z angl. Odds ratio)
OS	celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PAXT	paklitaxel
PBC	chemoterapia na báze platiny (z angl. Platinum-based chemotherapy)
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	progresia ochorenia (z angl. Progressed disease)
PD-1	receptor programovanej bunkovej smrti-1 (z angl. Programmed cell death protein-1)
PD-L1	ligand receptoru programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. Programmed cell death protein-1 ligand)
PEM	pembrolizumab
PEME	pemetrexed
PFS	prežívanie bez progresie (z angl. Progression-free survival)
PH	proporcionalita rizík (z angl. Proportional hazard)
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	placebo
PROs	výsledky hlásené pacientmi (z angl. Patient-reported outcomes)
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. Partition survival model)
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RECIST	kritériá na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
ROS1	c-ros onkogén 1 (z angl. c-ros oncogene 1)
RT	rádioterapia
SCC	skvamocelulárny karcinóm (z angl. Squamous cell carcinoma)
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc (z angl. Small cell lung cancer)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SR	Slovenská republika
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TD	čas do definitívneho klinicky významného zhoršenia (z angl. Time to definitive clinically meaningful deterioration)
TEAE	nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-emergent adverse event)
	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)
TNM	
TPS	proporčné skóre nádoru (z angl. tumour proportion score)
TRAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-related adverse events)
TS	prechod medzi liečebnými ramenami (z angl. treatment switching)
TTD	čas do ukončenia liečby (z angl. Time to treatment discontinuation)
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (UICC, z angl. Union for International Cancer Control)
VZP	verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization)
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	01.10.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	28.01.2026 – 26.02.2026 (27.01.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 26.02.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	08.05.2026
Celkové trvanie hodnotenia	190 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Katarína Škovierová, MSc.

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: KŠ je prvou autorkou hodnotenia; ZK viedla medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); IP viedol ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborníčka A: MUDr. Gabriela Chowaniecová, PhD.

Odborníčka B: MUDr. Milada Veselá, MPH.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Škovierová K., Katona Z., Piovarči I.: Liečivo cemiplimab (Libtayo) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického a lokálne pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc. Štandardné hodnotenie lieku číslo L207; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MKCH-10³: C34. <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný na prvú líniu liečby dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, z angl. Non-small cell lung cancer) exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> alebo <i>ROS1</i> aberácií, ktorí majú: <ul style="list-style-type: none"> • lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo • metastatický NSCLC. <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny v prvej línii liečby dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> alebo <i>ROS1</i> aberácií, ktorí majú: <ul style="list-style-type: none"> • lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo • metastatický NSCLC. • Maximálna dĺžka hradenej liečby je 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (Intervention)	
	<p>Intervencia: Cemiplimab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny.</p> <p>Liečivo cemiplimab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab je plne humánna monoklonálna protilátka proti imunoglobulínu G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1, z angl. programmed death cell protein - 1 receptor) a má blokovať jeho interakciu s ligandmi tohto receptora PD-L1 a PD-L2. Zapojenie PD-1 pomocou ligandov PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované bunkami prezentujúcimi antigén a môžu byť exprimované nádorovými bunkami a/alebo inými bunkami v mikroprostredí nádorov, má viesť k

³ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

⁴ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<p>inhibícií funkcie T buniek, ako je proliferácia, sekrécia cytokínov a cytotoxická aktivita. Cemiplimab by mal zosilňovať odpovede T buniek, vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odporúčaná dávka cemiplimabu je 350 mg každé 3 týždne (Q3W), podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Liečba môže podľa SPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics) pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. <p>Zlúčeniny platiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemoterapie na báze platiny – cisplatina (CPT) a karboplatina (KPT) inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. • KPT podľa SPC lieku nie je indikovaná na liečbu NSCLC, podávanie preto považujeme za off-label a dávkovanie uvádzame zo žiadosti lieku Libtayo kde DR predpokladá dávkovanie ako jednorazovú dávku podľa AUC = 5 (750 mg) každé 3 týždne (Q3W) počas 4 cyklov. • Zvyčajná dávka CPT podľa SPC je 20 mg/m² a viac, podávaná Q3W. Dávkovanie sa pri kombinovanej terapii musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu. Pri kombinácii s pemetrexedom odporúčaná dávka CPT je 75 mg/m² plochy povrchu tela (BSA, z angl. Body surface area) podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie pemetrexedu v prvý deň Q3W. CPT sa podáva počas 4 cyklov. <p>Chemoterapeutikum podávané v kombinovanom režime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed (PEME) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Má pôsobiť narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. Je indikovaný v prvej línii v kombinácii s CPT na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC okrem prevažne skvamózneho histologického podtypu NSCLC. Odporúčaná dávka PEME v liečbe NSCLC je podľa SPC 500 mg/m² Q3W. Paklitaxel (PAXT) je antineoplastická látka, ktorá stabilizuje mikrotubuly, čím má zabrániť ich depolymerizácii. PAXT má zabraňovať deleniu nádorových buniek. Odporúčaná dávka PAXT je 175 mg/m², Q3W. DR predpokladá podľa prieskumu pre PAXT dávku 200 mg/m² Q3W.
Komparátor (Comparator)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Chemoterapia na báze platiny (PBC) • Pembrolizumab + PBC • Pembrolizumab v monoterapii • Atezolizumab v monoterapii
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression free survival, prežívanie bez progresie ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) hodnotená ako GHS/QoL (z angl. global health status) s použitím dotazníka EORTC-QLQ-C30 a EORTC-QLQ-LC13.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2

	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model a ďalšie zdroje) [1].

- Hodnotenie NIHO Imfinzi č. 192, NIHO Keytruda č. 28, č. 56 a č. 75, NIHO Lumykras č. 36, NIHO Rybrevant a Lazcluze č. L187, NIHO Tagrisso č. 69A, NIHO Tecentriq č. 26B a č. 26C.
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinickej odborníčky A, klinickej odborníčky B a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁶, CDA-AMC⁷, IQWiG⁸).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinickej odborníčky A, klinickej odborníčky B; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CDA-AMC, IQWiG).
- Vstupy od klinickej odborníčky A, klinickej odborníčky B; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinickej odborníčky A, klinickej odborníčky B; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

⁷ [CDA-AMC](#) z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oslovenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 13.11.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli 13.11.2025 oslovení zástupkyňa prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB pre Pracoviská klinickej onkológie so zameraním na novotvary pľúc a prednosta kliniky Národného onkologického ústavu. Na základe jeho odporúčania nás oslovila ďalšia klinická odborníčka na liečbu predmetného ochorenia, zástupkyňa primára Oddelenia klinickej onkológie v Špecializovanej nemocnici sv. Svorada Zobor. Do hodnotenia sa zapojili dve klinické odborníčky. Obe nám odpovedali aj na doplňujúce otázky formou e-mailu.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 13.11.2025. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy klinickej odborníčky A, klinickej odborníčky B, 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 hradené 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 hradeným 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 vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 3, 4]

Karcinóm pľúc (LC, z angl. Lung carcinoma) je zhubný nádor pľúc, označovaný ako diagnóza C34 podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10. revízie (MKCH-10³), ktorý predstavuje závažné malígne ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách alebo pľúcnom parenchýme. Podľa najaktuálnejších globálnych štatistík rakoviny Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, z angl. World Health Organization) je LC opakovane najčastejšie diagnostikovaným nádorom (12,4 % zo všetkých nových nádorov) a zároveň vedúcou príčinou úmrtí na onkologické ochorenia (18,7 % všetkých úmrtí). U mužov zostáva najčastejšou nádorovou diagnózou, u žien je druhou najčastejšou [5, 6]. Na Slovensku bola podľa údajov Národného onkologického registra (NOR) rakovina pľúc podľa najaktuálnejších údajov z roku 2015 druhým najčastejším zhubným ochorením u mužov a štvrtým u žien (hrubá incidencia u mužov 69,1/100 000 a u žien 26,6/100 000 obyvateľov) [7]. Odhadovaná incidencia na rok 2022 je 3 154 nových prípadov rakoviny pľúc, z toho 2 191 (~ 69,5 %) prípadov u mužov a 963 (~ 30,5 %) prípadov u žien [8].

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

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc je zhubný nádor, ktorý vzniká z buniek výstelky dýchacích ciest, teda z respiračného epitelu [11]. **NSCLC** má tri hlavné histologické podtypy:

- Adenokarcinóm – tvorí približne 40 % všetkých LC. Vzniká v bunkách produkujúcich hlien, ktoré lemujú dýchacie cesty.
- Skvamocelulárny karcinóm (SCC, z angl. Squamous cell carcinoma) – tvorí približne 25 – 30 % všetkých LC. Vzniká v skvamózných (dlaždicových) bunkách, čo sú ploché bunky, ktoré tvoria najvrchnejšiu vrstvu výstelky (epitelu)

mnohých orgánov ľudského tela. SCC pľúc sa často vyskytuje v centrálnej časti pľúc alebo v hlavných dýchacích cestách, ako napr. v prieduškách. Nazýva sa a aj epidermoidný karcinóm a jeho výskyt je úzko spojený s fajčením.

- Veľkobunkový (nediferencovaný) karcinóm – tvorí približne 10 – 15 % všetkých LC. Je to druh rakoviny pľúc, ktorý môže mať pôvod v rôznych typoch veľkých buniek.

Z histologického hľadiska sa NSCLC delí na skvamózny (skvamocelulárny) a neskvamózny typ, pričom do neskvamóznej skupiny patrí najmä adenokarcinóm a veľkobunkový karcinóm [2].

Mutácie

U pacientov s ochorením NSCLC môžu byť prítomné rôzne onkogénne aktivujúce mutácie: 10 – 30 % pacientov s NSCLC vykazuje mutácie génu receptora epidermálneho rastového faktora (*EGFR*, z angl. Epidermal growth factor receptor), 1 – 2 % má mutácie v géne *RET* (z angl. Rearranged during transfection – proto-onkogén), 5 % má mutáciu v *MET* (*MET*, z angl. Mesenchymal–epithelial transition – proto-onkogén), 5 – 6 % má preskupenie v géne anaplastickej lymfómovej kinázy (*ALK*, z angl. Anaplastic lymphoma kinase), 2 – 4 % má mutáciu receptora 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (*HER2*, z angl. Human epidermal growth factor 2), 4 % má mutáciu v géne pre homológ B vírusového sarkómu myšieho sarkómu v-Raf (*BRAF*, z angl. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B – proto-onkogén), 1 – 2 % má preskupenia c-ros onkogénu 1 (*ROS1*, z angl. c-ros oncogene 1 – proto-onkogén), 13 % má mutáciu *p.G12C* v Kirsten rat sarcoma vírusovom onkogéne (*KRAS*, z angl. mutation *p.G12C* in Kirsten rat sarcoma viral oncogene) a 1% má génové fúzie génu kódujúceho neurotrofnú receptorovú tyrozínkinázu (*NTRK*, z angl. neurotrophic tyrosine receptor kinase) [2, 12].

Ligandy PD-1

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

Klasifikácia karcinómu pľúc

Štádium ochorenia sa určuje podľa klasifikačného systému zhubných nádorov (TNM, z angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis; Obrázok 1). V súčasnosti je aktuálna 9. verzia publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (AJCC, z angl. American Joint Committee on Cancer) a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (UICC, z angl. Union for International Cancer Control) [13]. Klasifikačný systém TNM opisuje primárny tumor (T), zasiahnutie lymfatických uzlín (N) a vzdialené metastázy (M). T nadobúda hodnoty 0 – 4, vyššia hodnota T znamená pokročilejší nádor, N nadobúda hodnoty 0 – 3, vyššia hodnota znamená zasiahnutie lymfatických uzlín vo väčšej vzdialenosti od primárneho nádoru. Neprítomnosť metastáz označuje číslo 0 (M0), číslom 1 a písmenami a – c sa označuje prítomnosť, lokalizácia a početnosť metastáz (M1a – M1c) [14, 15].

Obrázok 1: Zaradenie NSCLC do štádií na základe TNM klasifikácie

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

T – kategorizácia podľa veľkosti tumoru; M – prítomnosť metastáz; N – kategorizácia podľa rozšírenia k lymfatickým uzlinám

Zdroj: [14]

Rizikové faktory ochorenia

Najväčším rizikovým faktorom LC je aktívne, ale aj pasívne fajčenie. Podľa Americkej spoločnosti pre rakovinu (ACS, z angl. American Cancer Society) až 80 % úmrtí na LC je spôsobených dlhodobým fajčením. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí inhalovanie väčšieho množstva radónu, čo je v prírode sa vyskytujúci rádioaktívny plyn. Riziko vzniká najmä u ľudí pracujúcich v baniach, ale tiež možným nahromadením radónu z pôdy, hornín alebo stavebných materiálov v priestoroch domov a pivníc. Ďalšími rizikovými faktormi býva vystavenie azbestu a arzénu, ku ktorému dochádza najmä v prostredí starších obytných budov a znečisťujúce látky pre domácnosť a životné prostredie, napr. spaľovanie uhlia. V neposlednom rade môže byť rizikovým faktorom vzniku LC aj genetická predispozícia [2, 3, 16].

Závažnosť a symptómy [3, 17]

NSCLC sa môže vyvíjať dlhý čas bez príznakov. Príznaky ochorenia sa prejavujú väčšinou až v pokročilom štádiu a zahŕňajú pretrvávajúci kašeľ, bolesť na hrudníku, problémy s dýchaním, dýchavičnosť (dyspnoe), vykašliavanie krvi, úbytok hmotnosti, stratu chuti do jedla, a únavu. Pri rozšírení ochorenia do iných orgánov (vzdialené metastázy), sa môže NSCLC prejavovať bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus). Prítomnosť a množstvo symptómov má významný vplyv na kvalitu života pacientov, u cca 90 % pacientov sa vyskytujú dva a viac symptómov súvisiacich s ochorením, čo sa môže prejavovať aj psychickým stresom. Taktiež sa môžu vyvinúť metastázy v centrálnom nervovom systéme (CNS), ktoré významne zvyšujú riziko úmrtia pacientov [18].

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

V minulosti, keď ešte neboli dostupné cieľené možnosti farmakologickej liečby, väčšina pacientov sa dožívala približne dvoch rokov a len zriedkavo viac ako päť rokov. [19, 20]. Karcinóm pľúc patrí v pokročilých štádiách k nevyliciteľným ochoreniam, podľa ACS je prognóza 5-ročného prežívania NSCLC pri lokálne pokročilom ochorení 37 % a metastatickom ochorení 9 % [16].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Výber správnej liečby NSCLC závisí od typu diagnostikovaného nádoru (histologické vyšetrenie); miesta, kde presne sa nádor v pľúcach nachádza a či je rozšírený aj do iných častí tela (zobrazovacie vyšetrenia). Pre určenie správnej liečby je potrebné definovať štádium nádorového ochorenia, ktoré zahŕňa hodnotenie veľkosti, polohy a miery rozšírenia nádoru (Obrázok 1) [17].

Konvenčnými terapeutickými možnosťami v manažmente NSCLC sú:

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

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

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

Okrem štádia, v ktorom sa pacient nachádza, je výber vhodnej liečby posudzovaný aj na základe veku pacienta, jeho všeobecného zdravotného stavu, predchádzajúcej anamnézy, či bol alebo je aktívnym fajčiarom a predovšetkým výsledkov laboratórneho vyšetrenia po biopsii tumoru (potvrdenie zvýšenej expresie onkogénov alebo mutácie cieľových génov). Dôležitú úlohu zohráva aj stanovenie expresie proteínu PD-L1 v nádorových bunkách, ktoré sa podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO, z angl. European Society For Medical Oncology) má systematicky vykonávať u všetkých pacientov v pokročilých štádiách NSCLC [21]. Množstvo PD-L1 prítomného v nádore môže ovplyvniť rozhodnutie o liečbe nádoru imunoterapiou (anti PD-L1 protilátky) [3].

ESMO odporúčania pre 1. líniu liečby lokálne pokročilého a metastatického NSCLC

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania ESMO pre liečbu pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIA, IIIB, IIIC) a metastatickým NSCLC (štádium IVA, IVB) v 1. línii liečby bez onkogénnej závislosti (tzn. pacientov bez mutácií v génoch *EGFR*, *ALK*, *ROS1* a iných).

Lokálne pokročilý NSCLC, ESMO [22, 23]

Lokálne pokročilý NSCLC (laNSCLC, z angl. Locally advanced non-small cell lung cancer) štádia IIIA – IIIC, bez metastáz M0, predstavuje rôznorodú skupinu, kde sa liečebný postup určuje podľa operovateľnosti (resekovateľnosti), rozsahu postihnutia uzlín (N2/N3) a výkonnosťného stavu pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG PS, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Primárne rozhodnutie závisí od toho, či je nádor operovateľný, resp. či pacient zvládne kuratívnu liečbu (chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu) ako uvádza Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Algoritmus liečby lokálne pokročilého NSCLC podľa ESMO odporúčaní

Štádium	Charakteristika	Odporúčaná liečba
Operovateľný laNSCLC (zvyčajne štádium IIIA + vybrané prípady)	Nádor je resekovateľný, pacient má dobrý PS a pľúcnu rezervu.	Neoadjuvantná (indukčná) liečba – chemoterapia ± imunoterapia → následne chirurgická resekcia ± pooperačné ožarovanie.
Neoperovateľný laNSCLC (štádium IIIA – IIIC, M0)	Nádor nie je resekovateľný, pacienti sú vhodní na definitívnu chemorádioterapiu (CRT) – majú dobrý celkový stav (PS 0 – 1), zvládnu kuratívnu liečbu.	Primárne sa zvažuje definitívna konkuretná CRT (súčasne podávaná chemoterapia a rádioterapia) → následne udržiavacia liečba durvalumabom, ak nedošlo k progresii.
Pacienti nevhodní na definitívnu CRT, typicky neoperovateľný laNSCLC	Pacienti, ktorí nie sú vhodní na definitívnu konkurentnú CRT, ale stále sú schopní absolvovať sekvenčnú CRT.	Sekvenčná CRT, kedy sa najskôr podáva chemoterapia a po ukončení cyklov chemoterapie nasleduje radikálna rádioterapia.
	Pacienti, ktorí majú kontraindikáciu k systémovej chemoterapii (napr. renálne zlyhávanie, PS 2 +, komorbidity), ale stále môžu mať radikálnu RT alebo aspoň paliatívnu RT.	Samotná rádioterapia (RT) je buď kuratívna liečba (radikálna dávka), alebo paliatívna.
	Pacienti, ktorí nie sú vhodní pre chemoterapiu, ani radikálnu dávku RT (prípadne majú anatomické limity) alebo majú PS či komorbidity, ktoré znemožňujú kuratívny prístup.	Systémová imunochemoterapia alebo chemoterapia podľa PD-L1 expresie a histologického typu (paliatívny alebo kontrolný cieľ), postupuje sa podľa odporúčaní pre metastatický NSCLC (mNSCLC).

laNSCLC – lokálne pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc; PS – výkonnostný stav

Zdroj: [22, 23]

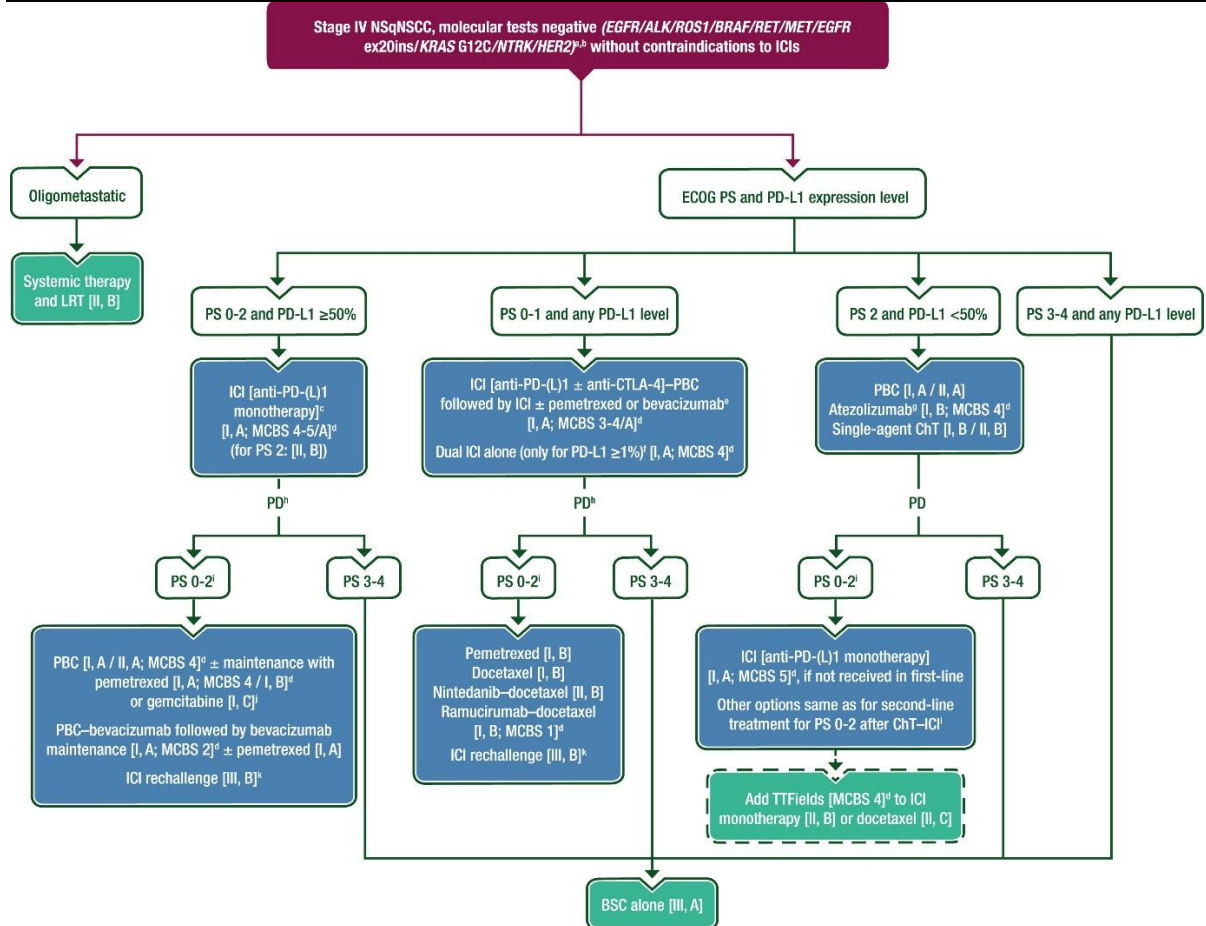
Histologický podtyp (skvamózny vs. neskvamózny) primárne neovplyvňuje rozhodnutie medzi chirurgiou a chemorádioterapiou, ale ovplyvňuje výber konkrétneho chemoterapeutika.

Metastatický NSCLC, ESMO [21, 23]

Neskvamózny mNSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu

- Pacienti s výkonnostným stavom PS 0 – 2 a PD-L1 \geq 50 %: možnosť monoterapie anti-PD-1/PD-L1 (napr. pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab) ako liečba prvej línie. U pacientov s PS 2 je imunoterapia v monoterapii preferovaná. Alternatívne je u pacientov s PS 0 – 1 možné zvážiť kombináciu imunoterapie s chemoterapiou.
- Pacienti s PS 2 a PD-L1 < 50 %: preferovanou voľbou je chemoterapia, najčastejšie vo forme dubletovej chemoterapie na báze platiny; môže byť zvážené použitie v kombinácii s imunoterapiou (odporúčaný je v tomto prípade atezolizumab); u vybraných pacientov je možná aj chemoterapia v monoterapii.
- Pacienti s PS 0 – 1 bez ohľadu na PD-L1 expresiu: odporúčaná je chemoimunoterapia (platinová dvojkombinácia chemoterapie v kombinácii s anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiou, prípadne ešte v kombinácii ± inhibítorom cytotoxického T-lymfocytového antigénu 4 (anti-CTLA 4) napr. ipilimumabom u vybraných pacientov, nasledovaná imunoterapiou v kombinácii s pemetrexedom poprípade bevacizumabom. V niektorých prípadoch (pre PD-L1 \geq 1%) môže byť indikovaná duálna imunoterapia inhibítormi imunitných kontrolných bodov bez chemoterapie.
- Pacienti s PS 3 – 4, bez ohľadu na PD-L1 expresiu: v 1. línii je indikovaná najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care); systémová protinádorová liečba je zvažovaná len výnimočne.

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



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

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

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

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

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

^d ESMO-MCBS v1.1

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

^f Schválené FDA, neschválené EMA.

^g Schválené EMA, neschválené FDA.

^h V prípade oligoprogresie zväžiť lokálnu liečbu a pokračovanie systémovej liečby.

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

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

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

Zdroj: [23]

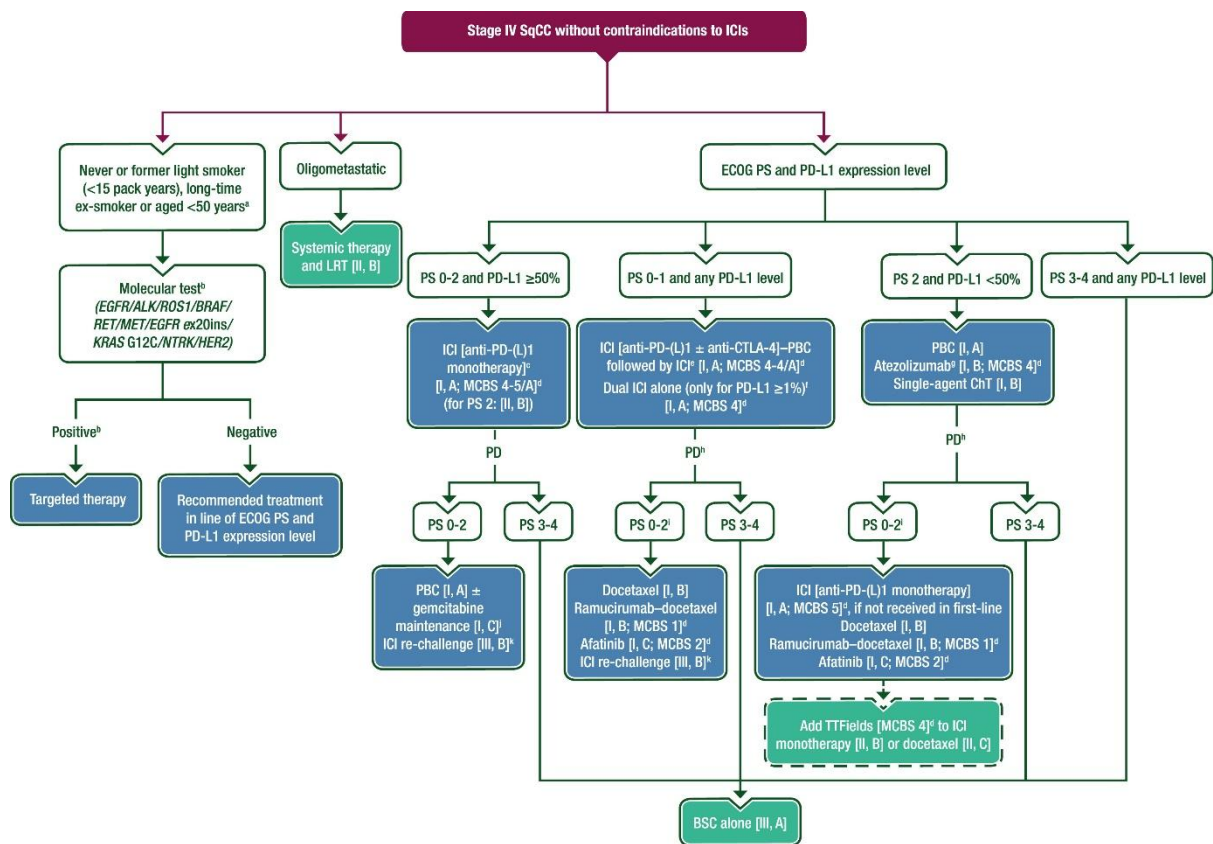
Skvamózny mNSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu

- Pacienti s výkonnostným stavom PS 0 – 2 a PD-L1 ≥ 50 %: odporúčaná je monoterapia inhibítorom imunitných kontrolných bodov (anti-PD-1/PD-L1 napr. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab),

pričom u pacientov s PS 2 je imunoterapia v monoterapii preferovanou možnosťou. U pacientov s PS 0 – 1 je možné zväžiť aj kombináciu imunoterapie s platinovou dvojkombináciou chemoterapie.

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

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



Vysvetlivky: vid' Obrázok 2

Zdroj: [23]

Na Slovensku sú v súčasnosti dostupné iba **Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu bronchogénneho karcinómu** z roku 2016 [24], ktoré nižšie popisujeme. Sú však vo viacerých ohľadoch neaktuálne, keďže vznikli ešte pred zavedením viacerých imunoterapií do klinickej praxe.

Podľa týchto smerníc sa pri liečbe karcinómu pľúc v lokálne pokročilom štádiu IIIB odporúča podanie 4 – 6 cyklov chemoterapie na báze platiny v kombinácii s liekom, ktorý preukázal účinnosť pri NSCLC, uvedené ako paliatívna liečba (Obrázok 4). V IV. štádiu NSCLC sa terapeutická stratégia určuje podľa výkonnostného stavu pacienta (PS), histologického typu nádoru a prítomnosti onkogénnych mutácií. U pacientov s dobrým PS sa v 1. línii volí liečba podľa histológie:

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

U pacientov so zlým PS sa preferuje monochemoterapia [24 (str. 33)]. U pacientov so zistenou *EGFR* mutáciou je odporúčaná monoterapia erlotinibom, afatinibom alebo gefitinibom, zatiaľ čo pri pozitívnej *ALK* alebo *ROS1* prestavbe je indikovaná liečba krizotinibom. Podmienkou podania cielených liekov je potvrdenie prítomnosti aktivujúcich mutácií *EGFR* certifikovanou metódou testovania. Liečba prvej línie prebieha do progresie ochorenia alebo do výskytu závažnej toxicity (stupeň 3 – 4), ktorá pretrváva aj po úprave dávkovania a výrazne zhoršuje kvalitu života pacienta. V pokračujúcej alebo udržiavacej liečbe sa pri neskvamóznych nádoroch odporúča podávanie bevacizumabu (pri štádiu IIIB) alebo pemetrexedu (pri štádiu IV), prípadne erlotinibu u pacientov s preukázanou *EGFR* mutáciou [24 (str. 21 – 22)].

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

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

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

6.2 Chemoterapia bronchogénneho karcinómu – pokračujúca alebo udržiavacia liečba NSCLC

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

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

Zdroj: [24]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Vzhľadom na neaktuálnosť slovenských odporúčaní z roku 2016, ktoré nezahŕňajú najnovšie poznatky a moderné imunoterapeutické prístupy, sa v súčasnej klinickej praxi na Slovensku manažment liečby NSCLC riadi aktuálnymi odporúčaniami ESMO [11, 22, 23] viď 3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania, ako zhodne potvrdili obe klinické odborníčky.

Z vyjadrení klinických odborníčov vyplýva, že základným liečebným postupom u pacientov s laNSCLC, ktorí sú vhodní na radikálnu liečbu, je definitívna chemorádioterapia, pričom rozhodovanie prebieha v rámci multidisciplinárneho tímu. V prípade pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemorádioterapiu (napr. pre rozsah ochorenia, anatomické pomery, komorbidity alebo funkčný stav), čo je jedna z podskupín pacientov tohto

hodnotenia, sa v slovenskej praxi pristupuje k systémovej liečbe. Títo pacienti sú podľa odborných vyjadrení liečení analogicky ako pacienti s metastatickým ochorením, v súlade s indikačnými obmedzeniami dostupných liečiv. Odborníčky poukazujú na to, že pacienti s laNSCLC, ktorí nie sú vhodní na rádioterapiu ako takú, predstavujú malú, ale klinicky významnú podskupinu (podľa odborníčky A 10 – 20 %), pre ktorú nie sú v slovenskej praxi plne dostupné moderné kombinované liečebné režimy odporúčané v medzinárodných usmerneniach. V dôsledku toho je liečba tejto skupiny pacientov limitovaná.

V prvej línii metastatického NSCLC v slovenskej klinickej praxi využívaná imunoterapia alebo kombinovaná chemoimunoterapia u pacientov bez targetabilných mutácií, pričom výber liečby je ovplyvnený expresiou PD-L1 a indikačnými obmedzeniami. V praxi sa používajú najmä tieto liečivá a režimy: pembrolizumab, atezolizumab, chemoterapia na báze platiny (samostatne alebo v kombinácii s imunoterapiou). Odborníčky identifikujú rozdiel medzi odporúčaniami ESMO a reálnou praxou najmä u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ($\geq 50\%$), kde by podľa odporúčaní bola v niektorých klinických situáciách vhodná kombinovaná chemoimunoterapia. Táto možnosť však nie je v súčasnosti v SR kategorizovaná, a preto sa v praxi používa prednostne monoterapia imunoterapiou.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Intervencia: Cemiplimab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny

Cemiplimab (CEM)

Cemiplimab (liek Libtayo), je plne humánna monoklonálna protilátka z triedy imunoglobulínov G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2. Tieto ligandy sú exprimované aj nádorovými bunkami a/alebo bunkami mikroprostredia nádoru. Väzba ligandov PD-L1 a PD-L2 na receptor PD-1 vedie za normálnych okolností k inhibícii funkcie T-buniek, a teda k útlmu ich proliferácie, sekrécie cytokínov a cytotoxickéj aktivity. Cemiplimab túto väzbu blokuje, čím by mal zabraňovať útlmu T-buniek a zosilňovať ich imunitné a protinádorové odpovede. Liek je produkován pomocou rekombinantnej DNA technológie v kultúre ováriálnych buniek čínskeho škrečka.

Odporúčaná dávka je 350 mg každé 3 týždne (Q3W), podávaná formou intravenózneho infúzie počas 30 minút. Zníženie dávky sa neodporúča; v prípade individuálnej neznášanlivosti možno zväžiť oneskorenie alebo ukončenie liečby. Terapia má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Podávanie sa uskutočňuje pod dohľadom lekára so skúsenosťami v onkológii, v súlade s indikačným obmedzením podľa SPC [25].

Chemoterapia na báze platiny (PBC, z angl. Platinum-based chemotherapy):

- **Zlúčeniny platiny:**

Cisplatina a karboplatina sú podporné chemoterapie na báze platiny patriace medzi cytostatiká. Mechanizmus účinku sa podobá účinku bifunkčných alkylačných látok. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti [26, 27].

Cisplatina (CPT) je komplexná zlúčenina ťažkého kovu určená na liečbu nádorov. CPT v menšej miere inhibuje aj syntézu RNA a proteínov. Pôsobí nešpecificky na bunkový cyklus a ovplyvňuje tiež bunky vo fáze G₀. Podobne ako väčšina cytostatík inhibuje určité imunitné procesy, nestimuluje cytotoxicitu makrofágov. Len cis forma CPT má antineoplastický a protinádorový účinok [28]. Je indikovaná na liečbu NSCLC avšak na Slovensku nie je zaradená v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) [29] a je hradená nad rámec kategorizácie spôsobom mimoriadneho dovozu [28]. Zvyčajná dávka CPT podľa SPC je 20 mg/m² a viac, podávaná Q3W. Dávkovanie sa pri kombinovanej terapii musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu [28]. Pri kombinácii s pemetrexedom odporúčaná dávka CPT je 75 mg/m² plochy povrchu tela (BSA, z angl. Body surface area) podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie pemetrexedu v prvý deň Q3W [31]. Podľa DR sa CPT podáva počas 4 cyklov [1].

Karboplatina (KPT) nie je ani v zmysle SPC liečivo indikované na liečbu NSCLC. Toto použitie môže byť riešené výnimkami udelenými MZ. Odporúčaná dávka KPT u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno

použiť Calvertov vzorec⁹ na výpočet celkovej dávky KPT v mg: Dávka (mg) = cieľová plocha pod krivkou (AUC, z angl. Area under curve)(mg/ml x min) x [rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR, z angl. Glomerular Filtration Rate) ml/min + 25] [30]. Keďže ide o použitie off-label, dávkovanie uvádzame zo žiadosti lieku Libtayo, kde DR predpokladá dávkovanie v liečbe NSCLC podľa prieskumu AUC5 = 750 mg Q3W počas 4 cyklov liečby [1].

Vzhľadom na to, že sa CPT a KPT podávajú v zdravotníckych zariadeniach, sú hrazené cez paušálne platby, problémy s úhradou aj s prihliadnutím k relatívne nízkej cene nepredpokladáme.

- **Chemoterapeutikum podávané v kombinovanom režime:**

Pemetrexed (PEME) je antifolátové cytostatikum, cieleňé na viaceré enzymatické systémy. Má pôsobiť narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. Je indikovaný v prvej línii v kombinácii s CPT na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamózneho histologického podtypu NSCLC [31].

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

Hradená liečba je:

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

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

Odporúčaná dávka PEME v liečbe NSCLC je podľa prieskumu DR 500 mg/m² Q3W, čo je v súlade s SPC [1, 31].

Paklitaxel (PAXT) je antineoplastická látka, ktorá stabilizuje mikrotubuly, čím má zabrániť ich depolymerizácii. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. PAXT tak má zabraňovať deleniu nádorových buniek [32].

IO podľa SPC (Paklitaxel nemá IO v ZKL):

PAXT je podľa SPC v kombinácii s CPT indikovaný na liečbu nemalobunkového NSCLC u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potencionálne liečebnú chirurgickú a/alebo radiačnú terapiu [32].

Odporúčaná dávka PAXT je 175 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (Q3W) [32]. DR predpokladá podľa prieskumu pre PAXT dávku 200 mg/m² Q3W [1].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Libtayo nemá v EMA v predmetnej indikácii status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan dezignáciu) a nie je považovaný za liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced therapy medicinal product).

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Libtayo (predmetom tohto hodnotenia je len zvýraznená indikácia) [25]:

Skvamocelulárny karcinóm kože (CSCC, z angl. Cutaneous squamous cell carcinoma)

v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.

Bazocelulárny karcinóm (BCC, z angl. Basal cell carcinoma)

- v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým BCC, u ktorých sa ochorenie zhoršilo alebo ktorí netolerujú inhibítory dráhy hedgehog (HHI, z angl. hedgehog pathway inhibitor).

⁹ Calvertov vzorec: Dávka (mg)=cieľová AUC (mg/ml x min)×[GFR (ml/min)+25] sa používa na individualizovaný výpočet dávky karboplatiny podľa renálnej funkcie pacienta, kde dávka (mg) sa stanoví ako súčin cieľovej AUC a súčtu GFR (ml/min) a konštanty 25, ktorá reprezentuje mimorenálny klírens liečiva [30].

Nemalobunkový karcinóm pľúc

- v monoterapii indikovaný v prvej línii na liečbu dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 50 % nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo aberácií *ROS1*, ktorí majú lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo metastatický NSCLC
- **v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný v prvej línii na liečbu dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií, ktorí majú lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu alebo metastatický NSCLC.**

Karcinóm krčka maternice

- ako monoterapia je indikovaný dospelým pacientom na liečbu rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice a progresiu ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej.

Liek Libtayo bol Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) rozhodnutím ministra č. S24945-2025-OKaLP-34670 zo dňa 15.09.2025 zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov v týchto indikáciách:

- Metastatický alebo lokálne pokročilý skvamocelulárny karcinóm kože (CSCC)
V monoterapii u dospelých pacientov, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.
Maximálna dĺžka hradenej liečby je 24 mesiacov.
Hradená Liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice
V monoterapii v druhej a vyššej línii po progresii počas alebo po chemoterapii na báze platiny. Hradené iba v prípade, že predchádzajúca liečba nezahŕňala inhibítory PD-1/PD-L1.
Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady (MEA, Managed Entry Agreement) Č. zmluvy: 410/2025 [33] pre indikácie: metastatický alebo lokálne pokročilý CSCC a rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice v súlade so schváleným SPC.

Držiteľ registrácie (DR) si podal zmenovú žiadosť (ID38102) v hodnotenej indikácii NSCLC (zvýraznená indikácia) dňa 30.09.2025.

Liek LIBTAYO nebol v minulosti posudzovaný v procese kategorizácie v predmetnej indikácii a nebol zdravotnými poisťovňami hradený v predmetnej indikácii na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. (tzv. výnimkový režim) [1].

3.5. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Požadované podmienky úhrady lieku LIBTAYO v hodnotenej indikácii NSCLC – prvá lúnia [1]:

Balenie lieku: 2200D, LIBTAYO 350 mg koncentrát na infúzny roztok, con inf 1x7 ml/350 mg (liek.inj.skl.)

Maximálna cena vo verejnej lekárni: 3 616,05 €/balenie

Úhrada zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku: 3 616,05 €

Požadovaná výška úhrady za jedno balenie lieku LIBTAYO pre indikáciu NSCLC: 3 616,05 €

Navrhovaný spôsob úhrady lieku: A (plná úhrada zdravotnej poisťovne)

Podmienky úhrady navrhované pre liek LIBTAYO sú zhrnuté v navrhovanom znení indikačného obmedzenia (IO) a preskripčného obmedzenia.

Navrhované indikačné obmedzenie lieku LIBTAYO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať:

v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny v prvej línii liečby dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo
- metastatický NSCLC.

Maximálna dĺžka hradenej liečby je 24 mesiacov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie lieku LIBTAYO v predmetnej indikácii: ONK (onkológ)

Navrhovaná indikácia je plne v súlade s indikáciou v SPC, rozdiel je v dĺžke trvania liečby (v navrhovanej indikácii maximálne 24 mesiacov).

3.6. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO za relevantné komparátory považuje pembrolizumab (PEM) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny, PEM v monoterapii a atezolizumab (ATZ) v monoterapii u pacientov s mNSCLC a PBC u pacientov s laNSCLC. Režim PBC pozostáva z kombinácie platinovej zlúčeniny (KPT alebo CPT) a chemoterapeutika PEME alebo PAXT. Voľba komparátorov podľa NIHO je v súlade s voľbou komparátorov podľa DR, avšak DR do PBC režimu nezahrnul CPT v rámci zlúčenín platiny. CPT a KPT pre potreby tohto hodnotenia považujeme za zameniteľné a akceptujeme použitie iba KPT DR. Diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Za relevantné komparátory boli identifikované nasledujúce liečby:

- **PEM v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny** u pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC s expresiou PD-L1 < 50 %,
- **PEM v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny** u pacientov s metastatickým skvamóznym NSCLC s expresiou PD-L1 < 50 %,
- **PEM v monoterapii** u pacientov s metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 ≥ 50 %,
- **ATZ v monoterapii** u pacientov s metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 ≥ 50 %.

Tieto komparátory sú v zmysle IO na Slovensku indikované pre liečbu mNSCLC.

- **Chemoterapia na báze platiny (PBC)** u pacientov s laNSCLC.

PBC je vzhľadom na požadovaný rozsah úhrady v zmysle návrhu IO pre liek LIBTAYO zohľadnená ako samostatná prvolíniová hradená liečba len v prípade laNSCLC [1 (str. 21)], keďže v metastatickom štádiu ochorenia je v tomto rozsahu úhrady uvažovaná len v rámci kombinovaného chemoterapeutického režimu.

DR pri voľbe komparátorov vychádzal z kvalitatívneho prieskumu 3 odborníkov z 3 onkologických pracovišť (Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici, Východoslovenský onkologický ústav Košice a Fakultná nemocnica v Trenčíne) [36]. Odborníci v rámci prieskumu uviedli vybrané liečebné režimy štandardne používané v 1. línii liečby dospelých pacientov s NSCLC podľa jednotlivých podskupín na základe histologického podtypu a expresie PD-L1, ako uvádza Tabuľka 3.

Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov podľa prieskumu DR, relevantné komparátory

Typ NSCLC	Prvolíniová liečba	Podiel pacientov
Akýkoľvek histologický podtyp, s expresiou PD-L1 ≥ 50 %	PEM	■
	ATZ	■
	PBC	■
Skvamóznym NSCLC s PDL-1 expresiou 1 – 49 %	PBC	100 %
	PEM + PBC	0 %
Neskvamóznym NSCLC s PDL-1 expresiou 1 – 49 %	PBC	■
	PEM + PBC	■

ATZ – atezolizumab; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; PD-L1 – ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1; PBC – chemoterapia na báze platiny; PEM – pembrolizumab.

Pozn. V prípade PEM + PBC u skvamózneho histologického podtypu s PDL-1 expresiou 1 – 49 % je podiel pacientov 0 %, keďže predmetné IO bolo zaradené do ZKL až od 12/2025, a v čase podania žiadosti (9/2025) ho DR uvádzal ako nulové.

Zdroj: [1, 36]

Pembrolizumab (PEM) v monoterapii alebo v kombinácii s PBC:

PEM je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. PEM má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí, blokádou väzby PD-1 s PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru [34].

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

Hradená liečba je:

- v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií *EGFR* alebo *ALK* v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov,
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikovaná ako liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) < 50 %, bez pozitivity mutácií *EGFR* alebo *ALK* v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov.
- v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom indikovaná ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) 1 – 49 %, maximálne 35 cyklov liečby pembrolizumabom. Podmienkou hradenej liečby je výkonnostný stav pacienta ECOG 0 – 1.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odporúčaná dávka PEM je podľa SPC buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút [34]. Pre kombinovaný režim PEM s PBC sú odporúčané dávky CPT, KPT, PAXT a PEME opísané v časti 3.3.

Atezolizumab (ATZ):

ATZ je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1), ktorá má Fc oblasť upravenú technikou génového inžinierstva, a ktorá sa viaže priamo na PD-L1, čím by mala poskytovať duálnu blokádu receptorov PD-1 a B7.1, uvoľňujúc PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede vrátane reaktívacie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky. Atezolizumab neovplyvňuje interakciu medzi PD-L2 a PD-1, a preto môžu signály sprostredkované interakciou medzi PD-L2 a PD-1 pretrvávajúť [35].

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

Hradená liečba je:

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

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odporúčaná dávka ATZ je podľa SPC 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne [35].

DR zahrnul ATZ ako komparátor v zmysle Metodickéj príručky ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku: „za relevantné komparátory považujú aj hradené postupy, pri ktorých sa predpokladá, že uvedené podmienky splnia do troch rokov od času podania žiadosti intervencie. Touto možnosťou sú pokryté napríklad lieky, ktoré vstúpili do úhradového systému len nedávno, u ktorých je však odôvodnené očakávať, že sa čoskoro stanú štandardom liečby.“

Chemoterapia na báze platiny (PBC):

PBC predstavuje kombinovaný chemoterapeutický režim pozostávajúci zo zlúčeniny platiny (KPT alebo CPT) v kombinácii s ďalším chemoterapeutikom, (PEME) alebo paklitaxelom (PAXT).

Podľa údajov DR, vychádzajúcich z kvalitatívneho prieskumu realizovaného spoločnosťou Pharm-In [36] sa v prvolíniovej liečbe NSCLC štandardne používa chemoterapia na báze platiny do kombinovaného režimu s komparátorom, pričom najčastejšie ide o kombináciu KPT s PEME alebo KPT s PAXT [1, 36]. DR nezahrnul CPT do PBC režimu.

Cisplatina (CPT)

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

Karboplatina (KPT)

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

Pemetrexed (PEME)

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

Paklitaxel (PAXT)

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

Diskusia k výberu relevantných komparátorov:

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

- Režimy PEM + PBC, PEM v monoterapii a ATZ v monoterapii sú uvedené v odporúčaní ESMO (kategória odporúčania je 1A vid' Obrázok 2 a Obrázok 3).
- Podľa prieskumu DR majú PEM v monoterapii (Akýkoľvek histologický podtyp, s expresiou PD-L1 \geq 50 %) a PEM + PBC (Neskvamózny NSCLC s PDL-1 expresiou 1 – 49 %) dostatočné klinické zastúpenie v slovenskej praxi (vid' Tabuľka 3).
- V prípade PEM + PBC (Skvamózny histologický podtyp, s expresiou PDL-1 1 – 49 %; zaradené do ZKL v decembri 2025) a ATZ v monoterapii (akýkoľvek histologický podtyp, s expresiou PD-L1 \geq 50 %) predpokladáme dosiahnutie ich dostatočného zastúpenia v klinickej praxi podľa Metodickéj príručky ku vyhláske Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 [37], do troch rokov. Liečebný režim PEM + PBC zatiaľ nie je zachytený v prieskume DR vzhľadom na jeho nedávne zaradenie do ZKL, zatiaľ čo ATZ v monoterapii má aktuálne zastúpenie ██████ % v slovenskej praxi (vid' Tabuľka 3).
- Oslovené odborníčky zhodne potvrdili, že v súčasnosti sú na Slovensku v liečbe pacientov s NSCLC s expresiou PD-L1 \geq 50 % používané PEM a ATZ v monoterapii. Pri PD-L1 1 – 49 % (skvamózny histologický podtyp) je používaný PEM v kombinácii s PBC.
- Oslovené odborníčky zhodne uviedli CPT ako súčasť PBC režimov s prevažným zastúpením v liečbe NSCLC na Slovensku. Obe odborníčky sa zhodli, že CPT a KPT sú v predmetnej indikácii klinicky zameniteľné, pričom ich použitie je determinované predovšetkým profilom toxicity a charakteristikami pacienta. Podľa odborníčky A je KPT preferovaná najmä u pacientov s vyšším rizikom nefrotoxicity alebo s významnými komorbiditami a je výhodná aj z hľadiska jednoduchšieho podávania, zatiaľ čo CPT môže byť využívaná u selektovaných pacientov s dobrou renálnou funkciou. V súlade s názorom odborníčok považujeme režimy CPT a KPT za klinicky zameniteľné.
- Klinickú zameniteľnosť CPT a KPT podporujú aj dôkazy zo systematického prehľadu Cochrane, ktorý nepreukázal rozdiel v OS medzi režimami založenými na CPT a KPT v liečbe NSCLC [38], čo je reflektované aj v odporúčaní ESMO [21].
- CPT a KPT sú uvedené ako súčasť PBC režimov v ESMO odporúčaní [21, 23].
- Podľa dát z NCZI z účtu poisťovňa za rok 2023 bola pre Dg. C34.- zaznamenaná spotreba liečiva CPT, ktorá však v porovnaní s KPT (kde bola zaznamenaná spotreba liečiva KPT uvedená u 762 pacientov) dosahuje výrazne nižšie hodnoty [40]. Podľa tvrdenia klinických odborníčok použitie závisí od profilu toxicity a charakteristík pacienta, keďže každá z nich má odlišný bezpečnostný profil. Tento rozdiel v klinickom použití môže prispievať k pozorovaným rozdielom v spotrebe medzi CPT a KPT.
- Obe odborníčky uvádzajú PEME ako súčasť PBC režimu v rámci liečby neskvamózneho NSCLC a PAXT ako súčasť PBC režimu v rámci liečby skvamózneho NSCLC.

- PEME sa nachádza v ESMO odporúčaní pre liečbu neskvamózneho NSCLC, pričom jeho použitie by malo byť obmedzené na neskvamózny histologický podtyp vo všetkých líniiach liečby [21]. PAXT je podľa odporúčaní ESMO indikovaný pre liečbu skvamózneho aj neskvamózneho NSCLC [23].

3.7. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

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

Nivolumab v kombinácii s PBC:

Nivolumab nie je v predmetnej indikácii hrađený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP) [29]. Podľa aktuálne dostupných dát NCZI z účtu poistenca za roky 2023 bol nivolumab predpísaný 3 pacientom s Dg. C34.- [40], pričom išlo o predpisovanie na výnimku (off-label). Oslovené odborníčky spomenutý režim za komparátor neoznačili. Podľa prieskumu DR nie je tento liečebný režim používaný [1, 36]. Vzhľadom na nízky počet liečených pacientov nivolumab nepovažujeme za relevantný komparátor v predmetnej indikácii.

Dvojkombinácia nivolumab + ipilimumab:

Táto kombinácia nie je na Slovensku hrađená z VZP, ipilimumab na Slovensku je v súčasnosti registrovaný [39], ale nie je kategorizovaný [29]. Ipilimumab nebol podľa dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 predpisovaný pacientom s Dg. C34.- [40]. Oslovené odborníčky spomenutý režim za komparátor neoznačili. Podľa prieskumu DR nie je tento liečebný režim používaný [1, 36]. Na základe týchto skutočností nepovažujeme túto dvojkombináciu za relevantný komparátor v predmetnej indikácii.

Bevacizumab v kombinácii s PBC:

Bevacizumab je na základe IO v ZKL na Slovensku hrađený v prvej línii metastatického, neresekovateľného alebo recidivujúceho nemalobunkového, okrem epidermoidného (skvamocelulárneho), karcinómu pľúc v kombinácii s platinovým derivátom (cisplatinou alebo karboplatinou) [29].

Podľa najaktuálnejších dostupných dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 bola pre Dg. C34.- užívala bevacizumab 51 pacientov [40]. Predpokladáme nedostatočné zastúpenie v klinickej praxi tohto režimu, nakoľko hodnotená indikácia tvorí iba podskupinu diagnózy C34.-. Oslovené odborníčky spomenutý režim za komparátor neoznačili. Podľa prieskumu DR nie je tento liečebný režim používaný [1, 36]. Na základe týchto skutočností bevacizumab v kombinácii s PBC za komparátor nepovažujeme.

Gemcitabín v kombinácii s CPT:

Gemcitabín je podľa SPC hrađený v kombinácii s CPT ako liečba prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim NSCLC. U starších pacientov alebo pacientov s výkonnostným stavom 2 je možné zväžiť monoterapiu gemcitabínom [41]. Podľa odporúčaní ESMO [21] sa gemcitabín používa ako súčasť chemoterapie u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu imunoterapiou alebo majú jej kontraindikáciu, čo nezodpovedá predmetu tohto hodnotenia zameraného na pacientov vhodných na liečbu imunoterapiou CEM + PBC. Oslovené odborníčky spomenutý režim za komparátor v danej indikácii neoznačili. Odborníčka A uviedla gemcitabín ako možnosť v následných líniiach liečby NSCLC. Na základe uvedeného gemcitabín nepovažujeme za relevantný komparátor pre predmetné hodnotenie.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

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

DR v žiadosti a vo farmakoekonomickom rozbere (FER) dokazuje účinnosť a bezpečnosť CEM v kombinácii s chemoterapiou PBC v porovnaní s placebom (PLA) + PBC v randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií EMPOWER-Lung 3, časti 2.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03409614	EMPOWER-Lung 3, časť 2	CEM + PBC	PLA + PBC	466 (312*:154**)	ukončená

CEM: – cemiplimab; NCT – identifikačné číslo národnej klinickej štúdie v databáze ClinicalTrials (z angl. National clinical trial); PBC – chemoterapia na báze platiny; PLA – placebo

* 117 pacientov CEM + PEME + KPT; 24 CEM + PEME + CPT; 154 CEM + PAXT + KPT; 17 CEM + PAXT + CPT

** 46 pacientov PEME + KPT; 17 PEME + CPT; 83 PAXT + KPT; 8 PAXT + CPT

Zdroj: [1, 43, 44]

Vzhľadom na absenciu priameho porovnania CEM + PBC s PEM ± PBC a CEM + PBC s ATZ, predložil DR na posúdenie komparatívnej účinnosti a bezpečnosti lieku nepriame porovnanie vo forme sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. Network Meta Analysis) [1, 46].

Tabuľka 5: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
NMA Regeneron (2023)	CEM + PBC vs. PEM + PBC, PEM mono, ATZ mono	2023/ aktualizované 8/2024	DR	(Regeneron 2023)

ATZ – atezolizumab; CEM – cemiplimab; DR – držiteľ registrácie; NMA – sieťová metaanalýza; PBC – chemoterapia na báze platiny; PEM – pembrolizumab

Zdroj: [1, 46]

4.1.1 Základná charakteristika

Klinická štúdia EMPOWER-Lung 3

Základná charakteristika štúdie EMPOWER-Lung 3 [42, 43, 44, 45]:

EMPOWER-Lung 3 (NCT03409614) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, fáza III, pozostávajúca z dvoch častí:

- časť 1 hodnotila rameno CEM + PBC + ipilimumab alebo CEM + PBC oproti ramenu PBC v prvej línii liečby pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým, skvamóznym alebo neskvamóznym NSCLC, exprimujúcim PD-L1 v < 50 % nádorových buniek.
- časť 2 hodnotila rameno CEM + PBC oproti ramenu PLA + PBC v prvej línii liečby pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým, skvamóznym alebo neskvamóznym NSCLC, bez ohľadu na expresiu PD-L1 (Expresia PD-L1 < 1 %, 1 – 49 % a ≥ 50 %).

DR považuje za relevantnú časť 2 štúdie EMPOWER-Lung 3, keďže táto časť zodpovedá registrovanej indikácii cemiplimabu v kombinácii s platínovou dvojkombináciou chemoterapie a je preto predmetom predkladanej analýzy. Z tohto dôvodu ďalej popisujeme výlučne časť 2 uvedenej štúdie, ktorá je predmetom predkladanej žiadosti.

EMPOWER-Lung 3, časť 2 zahŕňala pacientov skvamóznym alebo neskvamóznym NSCLC v štádiu IIIB alebo IIIC, ktorí nie sú kandidátmi na liečbu definitívnou súbežnou chemorádioterapiou, alebo pacientov so štádiom IV, ak predtým neboli liečení systémovou liečbou na recidivujúci alebo metastatický NSCLC.

Randomizácia prebiehala v pomere 2:1, pacienti boli stratifikovaní podľa histologického podtypu (skvamózny/neskvamózny) a úrovne PD-L1 expresie (< 1 %, 1 – 49 %, ≥ 50 %).

Liečba:

- CEM 350 mg i.v. každé 3 týždne až do 108. týždňa, v kombinácii so 4 cyklami na platine založenej chemoterapie podávanej každé 3 týždne podľa výberu výskumníka:
 - PAXT + KPT/CPT (skvamózny histologický podtyp)
 - alebo PEME + KPT/CPT (s povinnou udržiavacou liečbou PEME pre neskvamózny histologický podtyp v súlade s lokálnymi postupmi liečby).
- Kontrolné rameno dostávalo identické schémy s PLA namiesto CEM.

Protokol štúdie neumožňoval prechod medzi liečebnými ramenami (TS, z angl. treatment switching). Po ukončení liečebného obdobia 108 týždňov, pacienti prešli do fázy sledovania (follow-up period). Pri progresii ochorenia podľa medzinárodných kritérií na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (RECIST 1.1, z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) alebo po ukončení účasti v štúdiu bola liečba odslepená. Pacienti liečení CEM + platínovou dvojkombináciou chemoterapie, u ktorých nezávislá komisia (IRC, z angl. Independent Review Committee) potvrdila progresiu, mohli pokračovať v liečbe až do 108. týždňa, ak z nej mali klinický benefit. Po potvrdení progresie mali všetci pacienti možnosť dostať následnú líniu liečby, vstúpiť do inej klinickej štúdie alebo dostať najlepšiu BSC.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťami Regeneron Pharmaceuticals a Sanofi.

NMA [1, 46]:

DR predložil NMA prostredníctvom neverejnej zóny. Vychádza zo systematického prehľadu literatúry za obdobie 2010 – 2024, kde bolo identifikovaných 50 klinických skúšaní s dostupnými výsledkami, z ktorých 10 RCT spĺňalo kritériá pre zaradenie do siete. Patrili sem: EMPOWER-Lung 3, časť 2 a KEYNOTE-024/042/021G/189/407, IMpower110/130/150 a PAULIEN.

NMA vychádza z prístupu ukotveného nepriameho porovnania, v ktorom chemoterapia slúžila ako spoločný komparátor pre ostatné porovnania. Viaceré kľúčové randomizované klinické skúšania (napr. EMPOWER-Lung 3, časť 2, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMpower110, PAULIEN) totiž mali chemoterapiu v kontrolnom ramene, pričom intervenčné ramená zahŕňali imunoterapiu v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou, čo malo umožniť vytvoriť prepojenú sieť dôkazov medzi jednotlivými štúdiami. Rôzne chemoterapeutické režimy boli považované za ekvivalentné a zlúčené do jedného uzla; zahŕňalo to PBC, t. j. kombinácie CPT alebo KTP s PAXT/nab-PAXT či PEME.

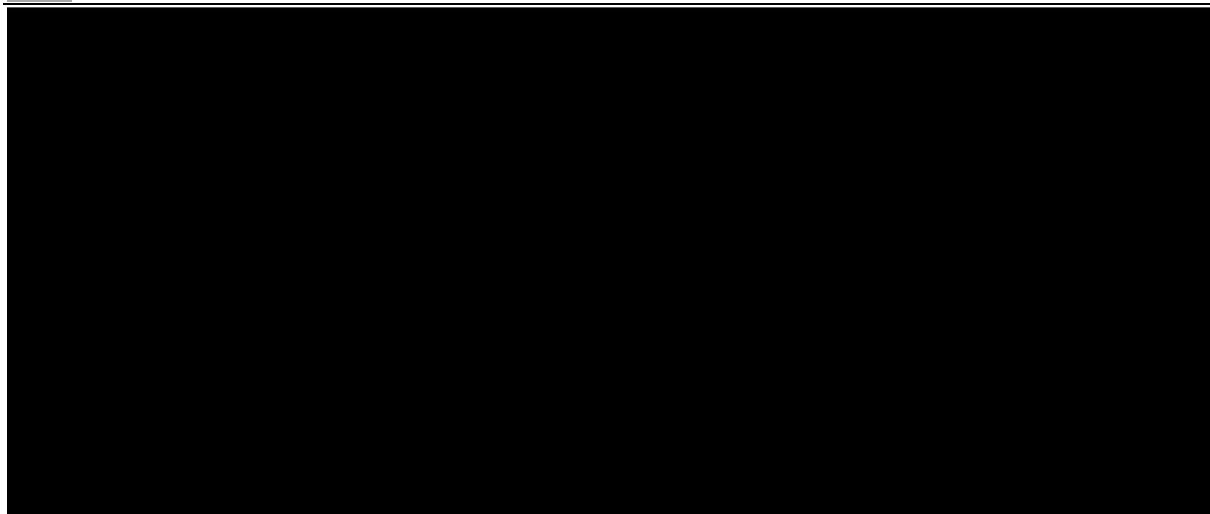
Bolo vykonaných 10 analýz okrem iného aj pre toto hodnotenie relevantné analýzy podľa úrovne PD-L1 expresie a histologického podtypu (PD-L1 ≥ 1 %, 1 – 49 %, ≥ 50 %; skvamózny vs. neskvamózny typ):

1. **Akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 ≥ 50 %** – porovnanie s monoterapiou PEM a monoterapiou ATZ (Obrázok 5; tyrkysová farba). V NMA sa štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2 (označenie R2810-ONC-16113) napájala na štúdie KEYNOTE-024 a KEYNOTE-042 (pembrolizumab – monoterapia) a IMpower110

(atezolizumab – monoterapia) prostredníctvom spoločného komparátora – chemoterapie. Štúdie KEYNOTE-407 a KEYNOTE-021G boli použité pre porovnanie PEM + PBC a pre toho hodnotenie sú nerelevantné, nakoľko PEM je v prvej línii liečby metastatického NSCLC u dospelých pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ indikovaný len ako monoterapia (viď Podkapitola 3.6).

2. **Skvamózny NSCLC, PD-L1 1 – 49 %** – porovnanie s PEM + PBC (Obrázok 5; svetlofialová farba). Štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2 sa napájala na štúdiu KEYNOTE-407 cez spoločný komparátor.
3. **Neskvamózny NSCLC, PD-L1 1 – 49 %** – porovnanie s PEM + PBC (Obrázok 5; tmavofialová farba). Štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2 sa napájala na štúdiu KEYNOTE-189 a KEYNOTE-021G cez spoločný komparátor. Štúdiu KEYNOTE-021G DR v NMA analýze tejto podskupiny pre OS a PFS nepoužil, ako uvádza, kvôli nedostatku relevantných údajov v cieľovej populácii.

Obrázok 5: Porovnávacia sieť viacerých liečebných režimov z NMA analýzy podľa PD-L1 expsie a histologického podtypu NSCLC



CEMI – cemiplimab; BCP – bevacizumab; IC chemo – chemoterapia podľa výberu skúšajúceho; PEMBRO – pembrolizumab; PD-L1 – ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1; SP142 – imunohistochemický test pre stanovenie expsie PD-L1

Zdroj: [46]

Pre celkové prežívanie (OS, z angl. Overall survival) a prežívanie bez progresie (PFS, z angl. Progression-free survival) bol použitý bayesiánsky model s časovo premenlivým pomerom rizík (HR, z angl. Hazard ratio) pretože v mnohých štúdiách bola porušená proporcionalita rizík (PH, z angl. Proportional hazard). Pre nízky počet štúdií bol zvolený model fixných efektov ako základný scenár (model náhodných efektov len v analýzach senzitivity).

- Krok 1: Pre každé rameno každej štúdie sa prispôsobila parametrická krivka prežitia (testovaných bolo 7 distribúcií – Weibull, log-normal, log-logistic, exponential, Gompertz, gamma, generalized gamma).
- Krok 2: Parametre týchto distribúcií sa vložili do multivariátnej sieťovej metaanalýzy, ktorá poskytla časovo premenlivé HR pre OS medzi jednotlivými liečbami.

Analýza bezpečnosti bola vykonaná len v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť $n = 466$ (ITT, z angl. Intention to treat) podskupiny akýkoľvek histologický podtyp, akékoľvek PD-L1 [1, 46].

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bol primárny koncový ukazovateľ v EMPOWER-Lung 3, časť 2 [42].

Morbidita

PFS, prežívanie bez progresie, je čas od randomizácie do potvrdenej progresie ochorenia alebo úmrtia podľa RECIST v1.1. PFS bolo sekundárnym koncovým ukazovateľom v EMPOWER-Lung 3, časti 2 [42].

Predložená NMA reportovala relevantné ukazovatele OS a PFS [1, 46].

Kvalita života

EORTC QLQ-C30: dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov - základ 30 (EORTC QLQ-C30, z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30) využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré mapujú kvalitu života pacienta. Zahŕňa päť viacpoložkových funkčných škál (fyzická, rolová, emočná, kognitívna a sociálna funkcia), tri viacpoložkové škály symptómov (únava, bolesť a nevoľnosť/vracanie) a niekoľko jednotlivých položiek zachytávajúcích časté symptómy u pacientov s rakovinou pľúc (kašeľ, hemoptýza, dyspnoe, nespavosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka a i.) a dve otázky hodnotiace celkovú kvalitu života. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života GSH/QoL za posledný týždeň.

Odpovede sa transformujú na škálu 0 – 100 pomocou štandardného skórovacieho algoritmu:

- Vyššie skóre = lepšia kvalita života pre funkčné škály (pozitívna zmena oproti východiskovej hodnote zodpovedá zlepšeniu).
- Vyššie skóre = horšie symptómy pre symptómové škály [57].

EORTC QLQ-LC13: dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov - karcinóm pľúc 13 (EORTC QLQ-L13, z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire - Lung Cancer 13) a slúži ako doplnkový modul dotazníka EORTC QLQ-C30, s 13 otázkami, ktoré sú špecificky zamerané na symptómy pacientov s karcinómom pľúc.

Odpovede sa transformujú na škálu 0 – 100 pomocou štandardného skórovacieho algoritmu:

- Vyššie skóre = horšie symptómy pre symptómové škály (negatívna zmena oproti východiskovej hodnote zodpovedá zlepšeniu) [57].

TD (z angl. Time to definitive clinically meaningful deterioration) je čas do definitívneho klinicky významného zhoršenia podľa dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13. Ide o čas od zaradenia pacienta do štúdie po prvé preukázané zhoršenie kvality života alebo symptómov o ≥ 10 bodov od východiskovej hodnoty, ktoré sa následne už nezlepší, alebo po moment, keď sa údaje stanú nedostupné pre ukončenie účasti pacienta [42, 57].

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2

Kritériá zaradenia boli navrhnuté tak, aby odrážali reálnu populáciu pacientov liečených v praxi, vrátane osôb s neoperovateľným lokálne pokročilým NSCLC, s kontrolovanými mozgovými metastázami či stabilnými vírusovými infekciami, a tiež pacientov, ktorí nikdy nefajčili. Prevažná časť zaradených mala ECOG PS 1 [44].

Zaradení boli dospelí pacienti (≥ 18 r., u japonskej populácie ≥ 20 r.) s histologicky potvrdeným štádiom IIIB/IIIC (neoperovateľným) alebo štádiom IV NSCLC, bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií, ECOG PS 0 – 1, ktorí mali aspoň 1 merateľnú léziu podľa RECIST v1.1. Nezaradení boli pacienti s aktívnymi, neliečenými mozgovými metastázami, s aktívnymi vírusovými infekciami (HBV – vírus hepatitídy B; HCV – vírus hepatitídy C; HIV – vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti, z angl. Human immunodeficiency virus), so závažným autoimunitným ochorením na systémovej imunosupresii, pacienti s pľúcnymi ochoreniami (napr. intersticiálne pľúcne ochorenie, aktívna pneumonitída atď.), predchádzajúcou imunoterapiou proti PD-1/PD-L1 alebo systémovej imunosupresiou. Zaradení mohli byť pacienti so stabilizovanými metastázami po liečbe [43, 44].

NMA

Do NMA boli zahrnuté štúdie sledujúce dospelých pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC (štádium IIIB – IV), ktorí neboli predtým systémovo liečení. Populácia zahŕňala skvamózne aj neskvamózne nádory bez známych driver mutácií (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) a s dostupným testom PD-L1, no zaradenie nebolo obmedzené podľa úrovne expresie PD-L1. Zahrnuté boli imunoterapie podávané ako monoterapia alebo v kombinácii s chemoterapiou či s inou imunoterapiou a to všetky na platine založené aj nezaložené chemoterapeutické kombinácie, režimy s bevacizumabom, placebo či BSC ramená a akékoľvek ďalšie intervencie, ktoré umožňovali vytvorenie nepriamych porovnaní v rámci siete [46 (str. 25 – 26)].

Opis populácie

Do štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2 bolo zaradených 466 pacientov (ITT, z angl. Intention to treat). V ramene CEM +PBC bolo 312 a v ramene PLA + PBC 154 pacientov. Z nich 83,9 % tvorili muži, väčšina pacientov (85,2 %) mala metastatické (štádium IV) ochorenie pri skríningu, v porovnaní s lokálne pokročilým ochorením (štádium IIIB alebo IIIC) (14,8 %), vyšší percentuálny podiel pacientov mal neskvamózny histologický podtyp voči skvamóznemu (57,1 % vs. 42,9 %), ECOG PS 1 stav 84,3 %, pacienti s mozgovými metastázami tvorili 6,7 %. Čo sa týka PD-L1 expresie, PD-L1 \geq 50 % malo 32,6 %; PD-L1 1 – 49 % malo 37,6 %; PD-L1 menej ako 1 % malo 29,8 % pacientov. Medián veku pacientov bol 63 rokov [1, 43, 44]. Základná charakteristika pacientov je uvedená nižšie (Obrázok 6).

Obrázok 6: Základná charakteristika populácie ITT štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2

Characteristic	Cemiplimab + chemotherapy (n = 312)	Placebo + chemotherapy (n = 154)	Total (n = 466)
Age, years			
Median (IQR)	63.0 (57-68)	63.0 (57-68)	63.0 (57-68)
\geq 65, n (%)	128 (41.0)	60 (39.0)	188 (40.3)
Sex, n (%)			
Women	44 (14.1)	31 (20.1)	75 (16.1)
Men	268 (85.9)	123 (79.9)	391 (83.9)
Geographic region, n (%)			
Europe	270 (86.5)	138 (89.6)	408 (87.6)
Asia	42 (13.5)	16 (10.4)	58 (12.4)
Histology, n (%)			
Non-squamous	179 (57.4)	87 (56.5)	266 (57.1)
Squamous	133 (42.6)	67 (43.5)	200 (42.9)
PD-L1 expression, n (%)			
<1%	95 (30.4)	44 (28.6)	139 (29.8)
1-49%	114 (36.5)	61 (39.6)	175 (37.6)
\geq 50%	103 (33.0)	49 (31.8)	152 (32.6)
ECOG PS, n (%)			
0	51 (16.3)	18 (11.7)	69 (14.8)
1	259 (83.0)	134 (87.0)	393 (84.3)
Brain metastasis, n (%)	24 (7.7)	7 (4.5)	31 (6.7)
Cancer stage at screening, n (%)			
Metastatic	267 (85.6)	130 (84.4)	397 (85.2)
Locally advanced	45 (14.4)	24 (15.6)	69 (14.8)
Smoking history, n (%)			
Current smoker	173 (55.4)	75 (48.7)	248 (53.2)
Past smoker	96 (30.8)	55 (35.7)	151 (32.4)
Never smoker	43 (13.8)	24 (15.6)	67 (14.4)
Previous cancer-related therapy, n (%)			
Systemic adjuvant therapy	5 (1.6)	1 (0.6)	6 (1.3)
Systemic other	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Radiotherapy	40 (12.8)	11 (7.1)	51 (10.9)

Zdroj: [44]

V NMA sieti predloženej DR sú zahrnuté štúdie s odlišnými populáciami. Porovnanie ich základných charakteristík uvádza Tabuľka 6.

Tabuľka 6: Základná charakteristika populácií v štúdiách vstupujúcich do NMA (rameno intervencie vs. komparátor)

Štúdia vstupujúca do NMA	Liečba intervencia vs. komparátor	Podiel mužov [%]	Medián veku [roky]	ECOG 0, 1, 2 [%]	Počet	Treatment switching [%]	Zdroj
KEYNOTE-024	PEM vs. platina + PEME/ gemcitabín alebo KPT + PAXT	59,7/62,9	64,5/66	0: 35,1/35,1 1: 64,3/64,9 2: 0,6/0	154/151	54,9	[47]
KEYNOTE-042	PEM vs. KPT + PAXT/PEME	70,6/71,0	63/63	0: 30,9/30,1 1: 68,9/69,9 2: 0,2/0	637/634	nepovolený	[48]
IMpower110	ATZ vs. platina + PEME/ gemcitabín	70,8/69,7	64/65	0: 35,0/37,2 1: 65,0/62,8	277/277	nepovolený	[49]
KEYNOTE-407	PEM + PAXT/NPAXT + KPT vs. PAXT/NPAXT + KPT	79,7/83,6	65/65	0: 26,3/32,0 1: 73,7/68,0	278/281	41,8	[50]
KEYNOTE-189	PEM + platina + PEME vs. platina + PEME	62,0/52,9	65/63,5	0: 45,1/38,3 1: 53,9/61,2 2: 0,2/0 NA: 0,7/0,5	410/206	40,8	[51]
KEYNOTE-021G*	PEM + PEME + KPT vs. PEME + KPT	37/41	62,5/63,2	0: 40/46 1: 58/54	60/63	32	[52]

ATZ – atezolizumab; KPT – karboplatina; NA – nedostupné (z angl. not available); NPAXT – nab-paklitaxel; PAXT – paklitaxel; PEM – pembrolizumab; PEME – pemetrexed; platina – cisplatina/karboplatina

* Štúdia KEYNOTE-021G bola použitá len v analýze bezpečnosti

4.1.4 Čas analýzy dát

Primárna analýza klinickej štúdie Empower-Lung 3, časť 2, bola vykonaná v populácii ITT, n = 466 s dátumom zberu dát (DCO, z angl. Data cut-off) 14. júna 2021, pri mediáne sledovania 16,3 mesiaca (medzikvartilový rozsah (IQR, z angl. The interquartile range) 13,9 – 19,3). Analýza bola realizovaná po dosiahnutí plánovaného počtu 214 udalostí OS (čo predstavuje približne 70 % plánovaných udalostí) určených pre štatistické vyhodnotenie primárneho ukazovateľa (OS) [43].

Následná analýza bola vykonaná v rovnakej populácii (ITT, n = 466) s DCO 14. júna 2022, po dosiahnutí kumulatívneho počtu 291 úmrtí, pri mediáne sledovania 28,4 mesiaca (IQR 26,0 – 31,0) [42]. Táto dvojročná analýza predstavovala hodnotenie účinnosti, s ktorým pracuje DR, zamerané na potvrdenie dlhodobého prežívania a trvácnosti terapeutického účinku CEM.

Zároveň sme identifikovali najnovšie dostupné výsledky zo štúdie Empower-Lung 3, časť 2, zberané po piatich rokoch s mediánom sledovania 60,9 mesiacov (IQR 53,0 – 68,4) s DCO 27. februára 2025 [53, 54].

V predloženej NMA boli analyzované dáta zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 s DCO v júni 2022, s mediánom dĺžky sledovania 28,4 mesiaca [1, 46]. Mediány sledovania pacientov zo štúdií komparátorov, ktoré vstupujú do NMA analýz uvádza Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Čas analýzy dát štúdií vstupujúcich do NMA

Štúdiá vstupujúca do NMA	Medián sledovania	Analýza podľa histologického podtypu NSCLC a expresie PD-L1	Zdroj
KEYNOTE-024	59,9 mesiacov	Akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 \geq 50 %	[46 (str. 77, 87)]
KEYNOTE-042	61,1 mesiacov	Akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 \geq 50 %	[46 (str. 78, 87)]
IMpower110	31,3 mesiacov	Akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 \geq 50 %	[46 (str.79, 88)]
KEYNOTE-407	56,9 mesiacov	Skvamózny NSCLC, PD-L1 1 – 49 %	[46 (str. 75, 85)]
KEYNOTE-189	64,6 mesiacov	Neskvamózny NSCLC, PD-L1 1 – 49 %	[46 (str. 76, 86)]
KEYNOTE-021G*	10,6 mesiacov	NA*	[46 (str. 42)]

NA – nedostupné*; Štúdiá KEYNOTE-021G bola použitá len v analýze bezpečnosti

NMA – sieťová metaanalýza; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; PD-L1 – ligand receptoru programovanej bunkovej smrti 1

4.2. Výsledky účinnosti

Nižšie reportujeme výsledky zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 s DCO jún 2022 s mediánom sledovania 28,4 mesiacov [1, 42] a výsledky najnovšej analýzy EMPOWER-Lung 3, časť 2 s DCO vo februári 2025 [53, 54]. Pri NMA analýze reportujeme výsledky porovnania intervencie a relevantných komparátorov v relevantných podskupinách z NMA dodanej DR v rámci žiadosti [46] u štúdií KEYNOTE-024/042/021G/189/407 a IMpower110 ako uvádzajú Tabuľka 6 a Tabuľka 7.

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

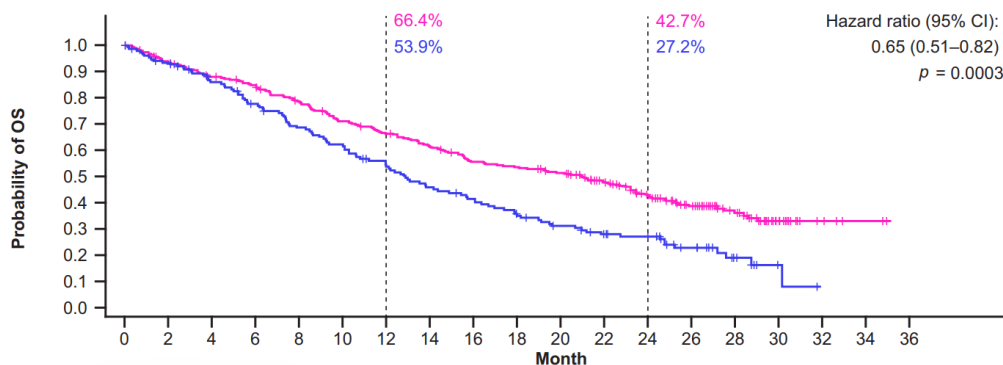
EMPOWER-Lung 3, časť 2

Pri DCO 14. júna 2022 [1, 42] bol v ITT populácii medián dĺžky sledovania 28,4 mesiacov a Kaplan-Meierove krivky (KM) krivky pre OS zobrazuje Obrázok 7. V celom súbore pacientov dosiahlo rameno CEM + PBC štatisticky významné predĺženie OS oproti PLA + PBC. Medián OS v ramene CEM + PBC bol 21,1 mesiaca (95 % CI: 15,9 – 23,5) oproti 12,9 mesiaca (95 % CI: 10,6 – 15,7) v ramene PLA + PBC, pričom HR = 0,65 (95 % CI: 0,51 – 0,82; p = 0,0003). Zároveň bola vykonaná podskupinová analýza pre PD-L1 \geq 1 % podskupinu pacientov, ktorá nebola v protokole štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 vopred špecifikovaná [44] a bola vykonaná dodatočne (*post-hoc* analýza) [56] ako uvádza Tabuľka 8. V podskupine pacientov s expresiou PD-L1 \geq 1 % dosiahla liečba v ramene CEM + PBC medián OS 23,5 mesiaca (95 % CI: 20,9 – 27,2) v porovnaní s 12,1 mesiaca (95 % CI: 10,1 – 15,7) u pacientov na PLA + PBC, pričom HR = 0,51 (CI: 0,38 – 0,69; p < 0,0001). Pozorovaný rozdiel je štatisticky významný, má informatívny charakter. KM krivky pre OS v podskupine PD-L1 \geq 1 % pacientov zobrazuje Obrázok 8.

Pri DCO 27. februára 2025 [53, 54] bol v ITT populácii medián dĺžky sledovania 60,9 mesiacov. KM krivky OS pre zobrazuje Obrázok 9. V ITT populácii dosiahlo rameno CEM + PBC štatisticky významné predĺženie OS oproti PLA + PBC. Medián OS bol 21,1 mesiaca (95 % CI: 15,9 – 23,9) pre rameno CEM + PBC oproti 12,9 mesiaca (95 % CI: 10,6 – 16,1) pre rameno PLA + PBC, pričom HR = 0,662 (95 % CI: 0,531–0,825; p = 0,0023). Tieto výsledky OS sú konzistentné s OS v DCO jún 2022. 5-ročná miera OS v ramene CEM + PBC dosiahla 19,4 % a v ramene komparátora 8,8 % (Obrázok 9).

V *post-hoc* podskupinovej analýze v podskupine pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$ dosiahol CEM + PBC medián OS 24,0 mesiaca (95 % CI: 20,9 – 28,4) v porovnaní s 12,1 mesiaca (95 % CI: 10,1 – 15,7) pre PLA + PBC, pričom OS HR = 0,537 (95 % CI: 0,41 – 0,70; $p < 0,0001$). V ramene CEM + PBC dosiahla 5-ročná miera OS 23,5 % oproti 8,2 % v kontrolnom ramene. Výsledky zobrazuje Obrázok 10, majú informatívny charakter.

Obrázok 7: KM krivky OS v ITT populácii, DCO 14. júna 2022



Zdroj: [42]

Analýza podskupín podľa histologického podtypu NSCLC a PD-L1 expresie pre OS:

Prínos kombinácie CEM s chemoterapiou bol pozorovaný v celej populácii aj vo väčšine vopred určených podskupín. Výnimku tvorili podskupiny pacientov s expresiou PD-L1 $< 1\%$, u ktorých sa prínos v OS nepreukázal a taktiež podskupina skvamózny histologický podtyp a PD-L1 $\geq 50\%$.

Tabuľka 8: Medián OS podľa histologického podtypu a úrovne expresie PD-L1, DCO 14. júna 2022

	CEM + PBC (N = 312)		PLA + PBC (N = 154)		HR (95% CI) ^b
	Udalosť (%)	Medián OS (95% CI, mesiace) ^a	Udalosť (%)	Medián OS (95% CI, mesiace) ^a	
Histologický podtyp					
Skvamózny	79/133 (59,4)	22,3 (15,7 – 27,2)	47/67 (70,1)	13,8 (9,3 – 18,0)	0,608 (0,423 – 0,874)
Neskvamózny	101/179 (56,4)	19,4 (14,0 – 23,5)	64/87 (73,6)	12,4 (10,1 – 16,1)	0,639 (0,466 – 0,875)
PD-L1 expresia					
< 1 %	66/95 (69,5)	12,8 (9,6 – 15,6)	34/44 (77,3)	14,2 (9,1 – 18,0)	0,939 (0,619 – 1,423)
1 – 49 %	62/114 (54,4)	23,2 (18,1 – 27,2)	43/61 (70,5)	12,0 (8,3 – 15,7)	0,496 (0,335 – 0,735)
$\geq 50\%$	52/103 (50,5)	23,5 (17,9 – NE)	34/49 (69,4)	14,4 (9,3 – 19,5)	0,559 (0,362 – 0,862)
Skvamózny a PD-L1 expresia					
< 1 %	23/38	21,9	13/16	16,7	0,60 (0,30 – 1,20)
1 – 49 %	31/53	23,2	19/28	8,6	0,52 (0,29 – 0,92)
$\geq 50\%$	25/42	22,2	15/23	15,1	0,77 (0,40 – 1,45)
Neskvamózny a PD-L1 expresia					
< 1 %	42/57	9,6	21/28	13,0	1,26 (0,74 – 2,12)
1 – 49 %	31/61	23,2	24/33	12,0	0,48 (0,28 – 0,82)
$\geq 50\%$	27/61	24,8	19/26	14,4	0,42 (0,23 – 0,76)

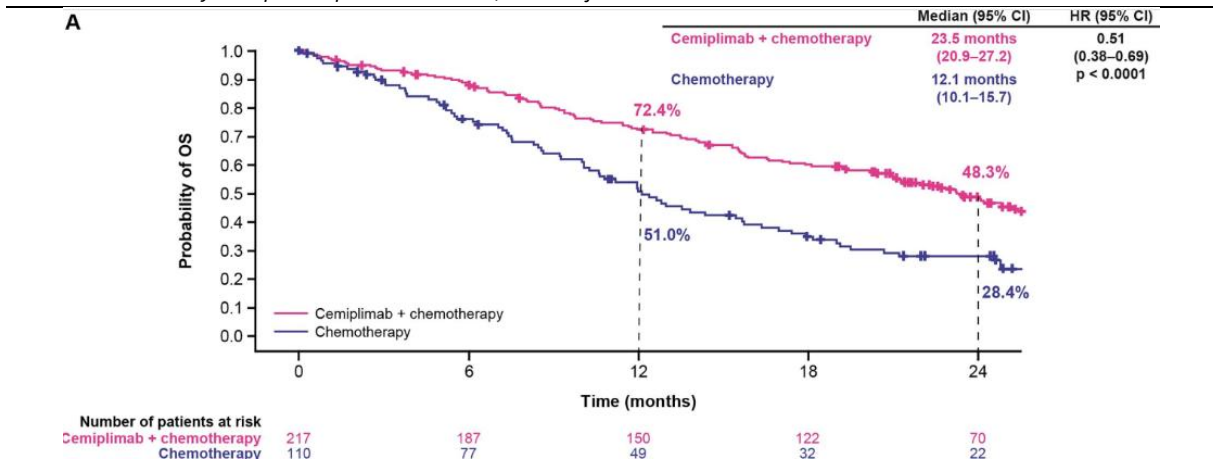
^a Založené na Kaplanovej-Meierovej metóde.

^b Analýza vychádzala z modelu PH (CEM + PBC vs. PLA + PBC), ktorý bol v ITT populácii stratifikovaný osobitne podľa histologického podtypu NSCLC a expresie PD-L1 podľa IWRS, zatiaľ čo pre podskupiny skvamózny/neskvamózny + PD-L1 expresia sa použil nestratifikovaný model, ktorý má informatívny charakter.

CEM – cemiplimab; CI – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; ITT – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť; IWRS – interaktívny webový systém odpovede (z angl. Interactive Web Response System); NE – nehodnotiteľné; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; OS – celkové prežívanie; PBC – chemoterapia na báze platiny; PLA – placebo; PD-L1 – ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1

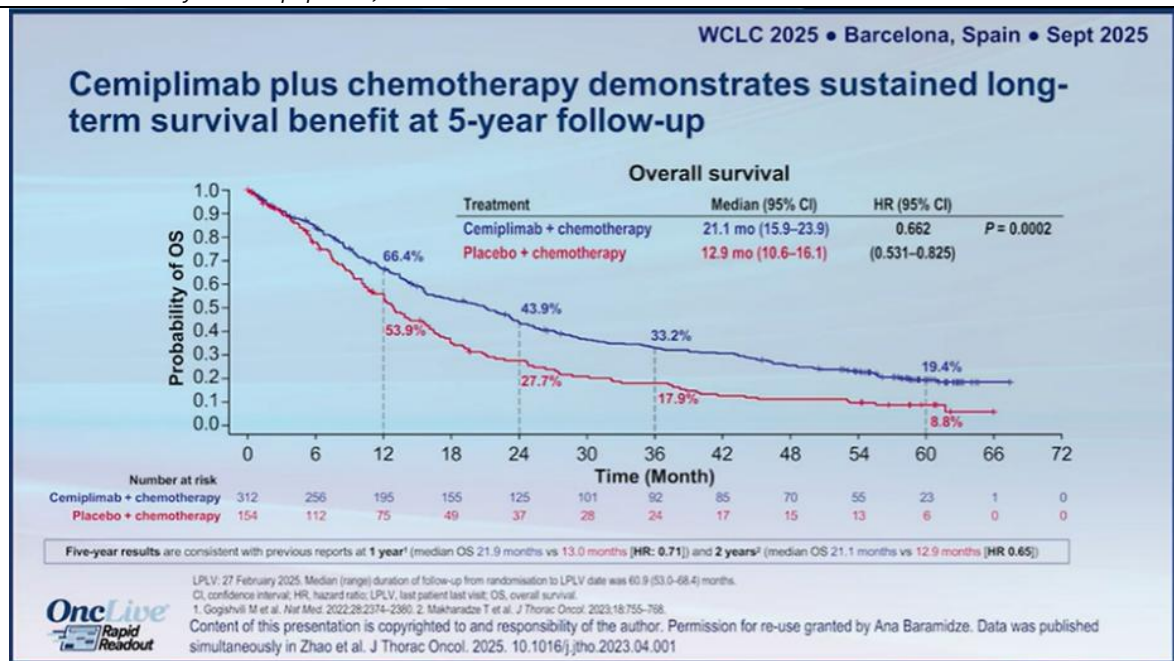
Zdroj: [1, 42, prevzaté z 55]

Obrázok 8: KM krivky OS v podskupine PD-L1 ≥ 1 %, DCO 14. júna 2022



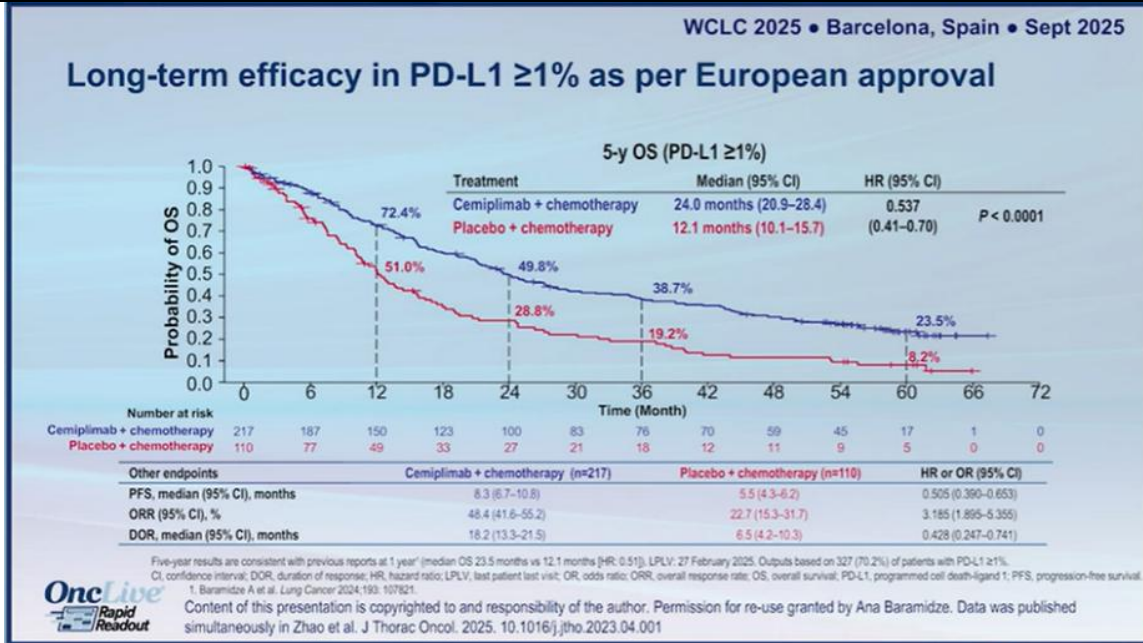
Zdroj: [56]

Obrázok 9: KM krivky OS v ITT populácii, DCO 27. februára 2025



Zdroj: [54]

Obrázok 10: KM krivky OS v podskupine PD-L1 ≥ 1%, DCO 27. februára 2025



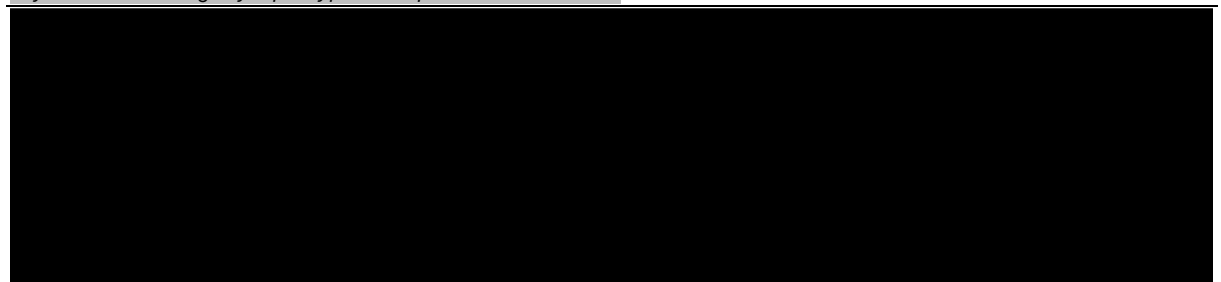
Zdroj: [54]

NMA [46]:

Podskupina: akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 ≥ 50 %

Intervencia CEM + PBC [redacted] v OS v porovnaní s PEM (po [redacted] [redacted]) a ATZ (po [redacted]). V porovnaní s chemoterapeutickým režimom podľa výberu investigátora (z angl. investigator's choice, IC) dosiahla kombinácia CEM + PBC [redacted] OS [redacted] ([redacted]). Výsledky sumarizuje Obrázok 11.

Obrázok 11: Odhadované OS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM a ATZ v monoterapii u pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom a expresiou PD-L1 ≥ 50 %



CrI – interval kredibility, HR – pomer rizík

*výsledky pre PEM + PBC nie sú pre toto hodnotenie relevantné; PEM je v Slovenskej republike (SR) indikovaný len v monoterapii prvej línie metastatického NSCLC u dospelých pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 50 % tučným písmom sú zvýraznené štatisticky významné rozdiely

Zdroj: [46 (str. 119)]

Podskupina: skvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 – 49 %

Intervencia CEM + PBC [redacted] OS v porovnaní s PEM + PBC (po [redacted] [redacted]). V porovnaní s IC chemoterapiou [redacted] OS (po [redacted]), s identickými výsledkami vo všetkých časových bodoch vďaka [redacted] ako zobrazuje Obrázok 12.

Obrázok 12: Odhadované OS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov so skvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %



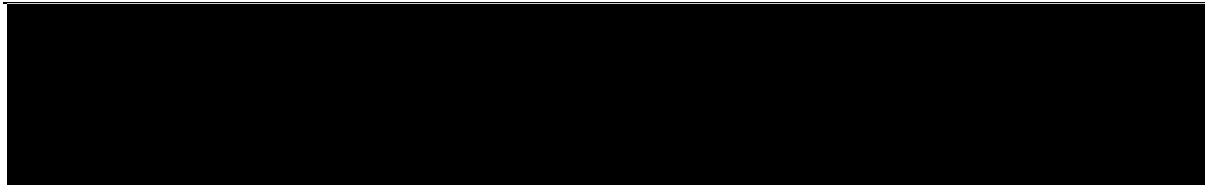
CrI – interval kredibility, HR – pomer rizík
tučným písmom sú zvýraznené štatisticky významné rozdiely

Zdroj: [46 (str. 109)]

Podskupina: neskvamóznym histologickým podtyp, PD-L1 1 - 49 %

CEM + PBC [redacted] OS v porovnaní s PEM + PBC (po [redacted]), v porovnaní s IC chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho (IC, z angl. Investigator's choice), ktorá [redacted] OS [redacted] [redacted], a vo všetkých ostatných časových bodoch výsledky [redacted].

Obrázok 13: Odhadované OS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov s neskvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %



CrI – interval kredibility, HR – pomer rizík
tučným písmom sú zvýraznené štatisticky významné rozdiely

Zdroj: [46 (str. 113 – 114)]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS)

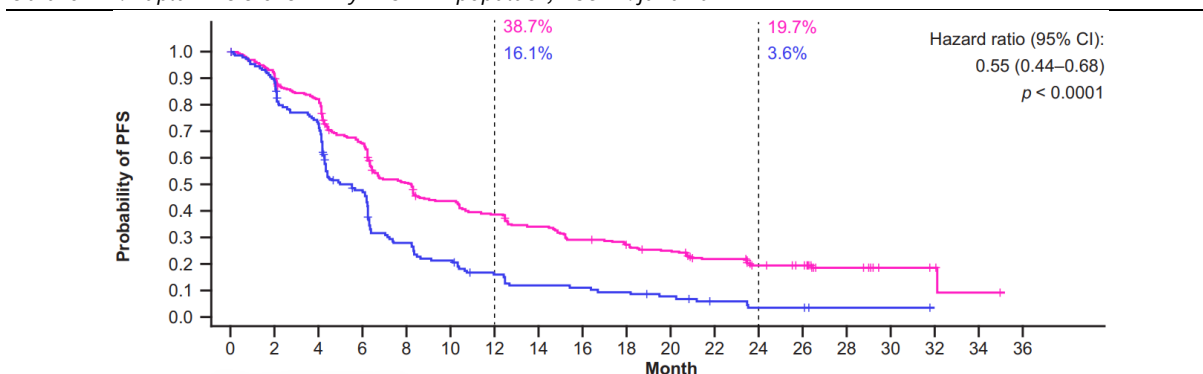
EMPOWER-Lung 3, časť 2:

Pri DCO 14. júna 2022 [1, 42] bol medián dĺžky sledovania 28,4 mesiacov v populácii ITT. KM krivky PFS pre ITT zobrazuje Obrázok 14. Rameno CEM + PBC dosiahlo štatisticky významné predĺženie PFS oproti PLA + PBC ramenu. Medián PFS v ramene CEM + PBC bol 8,2 mesiaca (95 % CI: 6,4 – 9,0) oproti 5,5 mesiaca (95 % CI: 4,3 – 6,2), pričom HR = 0,55 (95 % CI: 0,44 – 0,68; $p < 0,0001$).

Bola vykonaná aj podskupinová *post-hoc* analýza pre PD-L1 ≥ 1 % podskupinu pacientov, ako uvádza Tabuľka 9. V podskupine pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % dosiahla liečba CEM + PBC medián PFS 8,3 mesiaca (95 % CI: 6,7 – 10,8) v porovnaní s 5,5 mesiaca (95 % CI: 4,3 – 6,2) pri PLA + PBC, pričom HR = 0,48 (95% CI: 0,37 – 0,62; $p < 0,0001$). Pozorovaný rozdiel je štatisticky významný, má informatívny charakter. KM krivky PFS v podskupine PD-L1 ≥ 1 % pacientov zobrazuje Obrázok 14.

Pri DCO 27. februára 2025 [53, 54] bol v populácii pacientov ITT medián dĺžky sledovania 60,9 mesiacov. KM krivky PFS pre ITT zobrazuje Obrázok 16. Rameno CEM + PBC dosiahlo štatisticky významné predĺženie PFS oproti PLA + PBC. Medián PFS bol 8,2 mesiaca (95 % CI: 6,5 – 9,0) oproti 5,5 mesiaca (95 % CI: 4,3 – 6,2), pričom HR = 0,579 (95 % CI: 0,467 – 0,718; $p < 0,0001$). Tieto výsledky PFS sú konzistentné s PFS v DCO jún 2022. 5-ročná miera PFS v ramene CEM + PBC bola 8,8 %, kdežto v ramene komparátora už neboli prítomní pacienti bez progresie (0 %) ako zobrazuje Obrázok 16. *Post-hoc* podskupinová analýza pre podskupinu pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % nie je dostupná.

Obrazok 14: Kaplan-Meierove krivky PFS v ITT populácii, DCO 14. júna 2022



Zdroj: [42]

Tabuľka 9: Medián PFS podľa histologického podtypu a úrovne expresie PD-L1, DCO 14. júna 2022

	CEM + PBC (N = 312)		PLA + PBC (N = 154)		HR (95% CI) ^b
	Udalosť (%)	Medián PFS (95% CI) ^a	Udalosť (%)	Medián PFS (95% CI) ^a	
Histologický podtyp					
Skvamózny	109/133 (82,0)	8,2 (6,3 – 10,4)	57/67 (85,1)	4,9 (4,1 – 6,2)	0,564 (0,407 – 0,780)
Neskvamózny	125/179 (69,8)	7,9 (6,3 – 10,3)	76/87 (87,4)	5,7 (4,3 – 6,2)	0,527 (0,394 – 0,706)
PD-L1 expresia					
< 1 %	77/95 (81,1)	6,2 (4,4 – 8,3)	39/44 (88,6)	4,4 (4,2 – 6,2)	0,733 (0,496 – 1,083)
1 – 49 %	87/114 (76,3)	8,2 (6,3 – 10,4)	55/61 (90,2)	6,1 (4,1 – 7,0)	0,478 (0,339 – 0,676)
≥ 50 %	70/103 (68,0)	10,8 (6,7 – 15,2)	39/49 (79,6)	5,5 (4,3 – 6,3)	0,482 (0,322 – 0,721)
Skvamózny a PD-L1 expresia					
< 1 %	31/38	8,3	14/16	6,1	0,70 (0,37 – 1,32)
1 – 49 %	45/53	6,7	25/28	4,2	0,55 (0,33 – 0,90)
≥ 50 %	33/42	8,3	18/23	5,5	0,51 (0,28 – 0,92)
Neskvamózny a PD-L1 expresia					
< 1 %	46/57	5,2	25/28	4,3	0,79 (0,49 – 1,30)
1 – 49 %	42/61	8,5	30/33	6,2	0,42 (0,26 – 0,69)
≥ 50 %	37/61	12,5	21/26	5,2	0,46 (0,27 – 0,80)

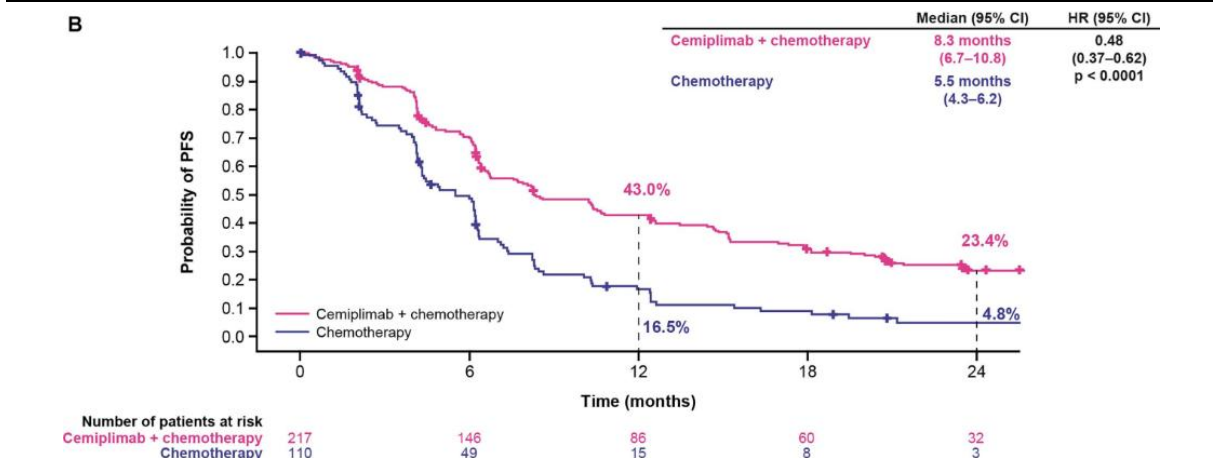
^a Založené na Kaplanovej-Meierovej metóde.

^b Analýza vychádzala z modelu PH (CEM + PBC vs. PLA + PBC), ktorý bol v ITT populácii stratifikovaný osobitne podľa histologického podtypu NSCLC a expresie PD-L1 podľa IWRS, zatiaľ čo pre podskupiny skvamózny/neskvamózny + PD-L1 expresia sa použil nestratifikovaný model, ktorý ma informatívny charakter.

CEM – cemiplimab; CI – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; ITT – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť; IWRS – interaktívny webový systém odpovede; NE – nehodnotiteľné; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; OS – celkové prežitie; PBC – chemoterapia na báze platiny; PLA – placebo; PD-L1 – ligand receptoru programovanej bunkovej smrti 1

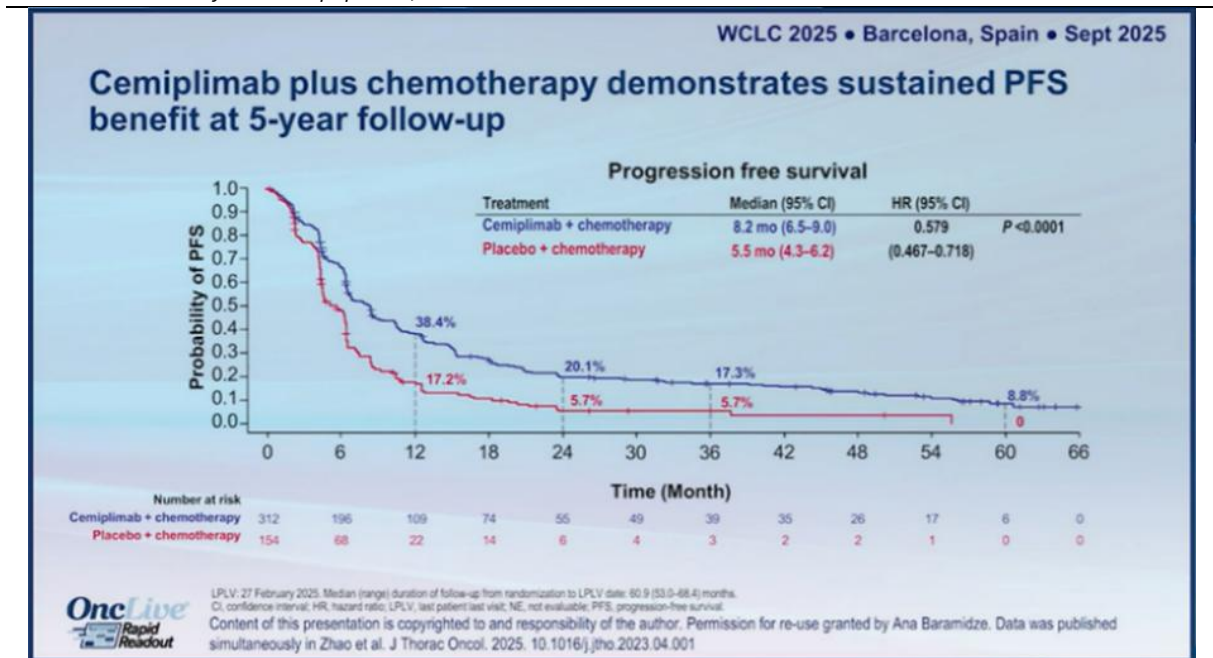
Zdroj: [1, 42, 55]

Obrázok 15: Kaplan-Meierove krivky PFS v subpopulácii PD-L1 ≥ 1 %, DCO 14. júna 2022



Zdroj: [56]

Obrázok 16: KM krivky PFS v ITT populácii, DCO 27. februára 2025



Zdroj: [54]

NMA [46]:

Podskupina: akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 ≥ 50 %

Intervencia CEM + PBC [redacted] v PFS v porovnaní s PEM v časových bodoch (po [redacted]) a ATZ vo všetkých časových bodoch (po [redacted]). [redacted] v PFS [redacted] v porovnaní s PEM po [redacted], vo všetkých ostatných časových bodoch [redacted]. V porovnaní s IC chemoterapiou [redacted] v PFS vo [redacted].

Obrázok 17: Odhadované PFS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s intervenciami PEM a ATZ monoterapiami u pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom, PD-L1 ≥ 50 %



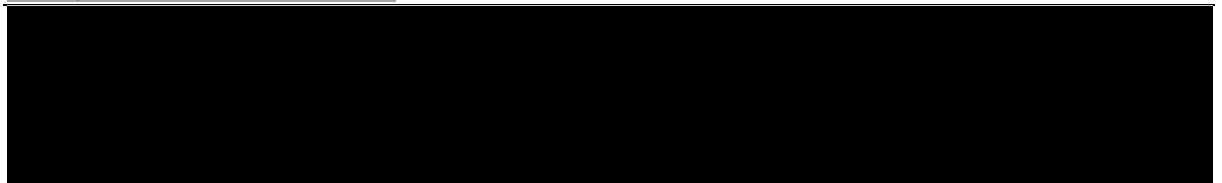
*výsledky pre PEM + PBC nie sú v tomto hodnotení relevantné; PEM je indikovaný len v monoterapii prvej línie metastatického NSCLC u dospelých s expresiou PD-L1 ≥ 50 %
tučným písmom sú zvýraznené štatisticky významné rozdiely

Zdroj: [46 (str. 122)]

Podskupina: skvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 - 49 %

Intervencia CEM + PBC [redacted] v PFS v porovnaní s PEM + PBC (po [redacted]). V porovnaní s IC chemoterapiou [redacted] v PFS [redacted], zatiaľ čo rozdiely v PFS pre ostatné časové body [redacted].

Obrázok 18: Odhadované PFS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov so skvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %



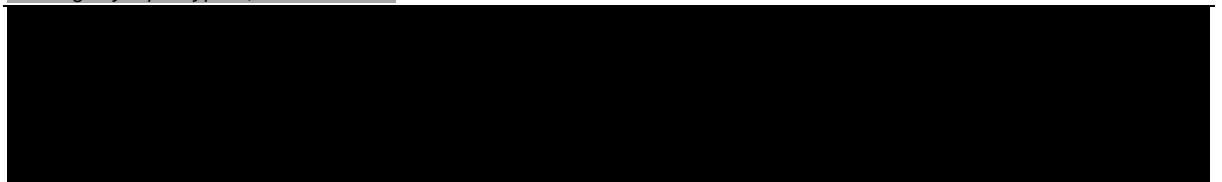
tučným písmom sú zvýraznené štatisticky významné rozdiely

Zdroj: [46 (str. 111)]

Podskupina: neskvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 - 49 %

Intervencia CEM + PBC [redacted] rozdiely v PFS v porovnaní s PEM + PBC (po [redacted]). V porovnaní s IC chemoterapiou [redacted] v PFS [redacted], rozdiely v PFS pre ostatné časové body [redacted].

Obrázok 19: Odhadované PFS s časovo premenlivými HR pre CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC u pacientov s neskvamóznym histologickým podtypom, PD-L1 1 - 49 %



tučným písmom sú zvýraznené štatisticky významné rozdiely

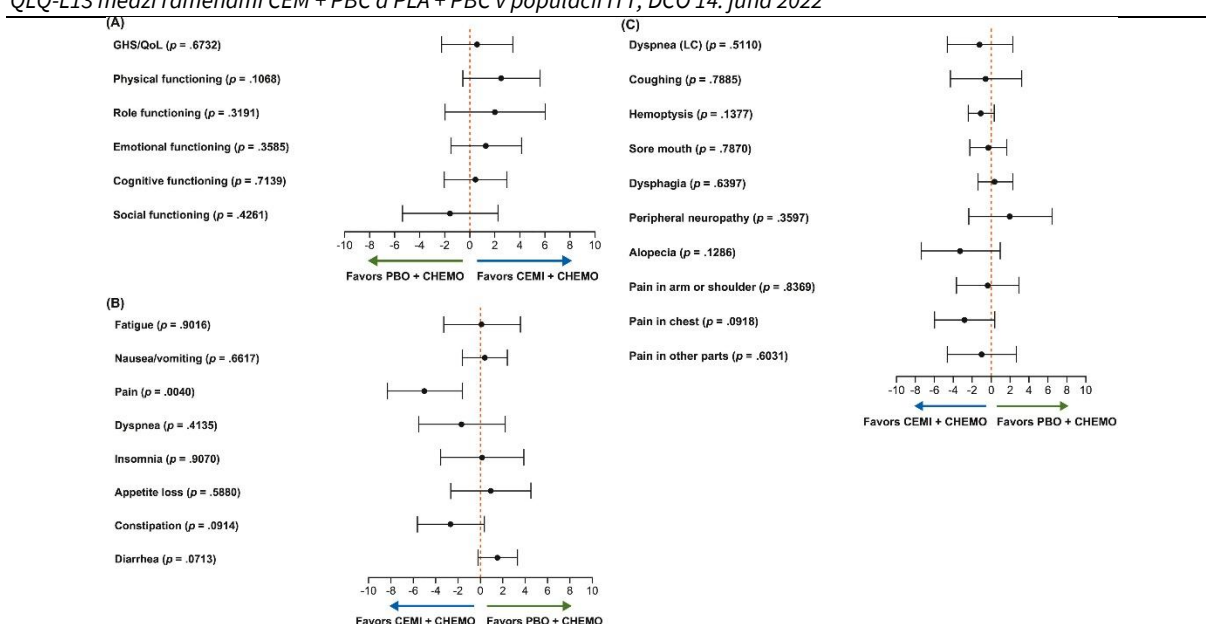
Zdroj: [46 (str. 116)]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola v štúdiu EMPOWER-Lung 3, časť 2 meraná prostredníctvom dotazníkov **EORTC QLQ-C30** a **EORTC QLQ-LC13** [1, 42, 57]. Výsledky hlásené pacientmi (PROs, z angl. patient-reported outcomes) boli hodnotené u oboch dotazníkov v 1. deň (východisková hodnota) a potom na začiatku každého liečebného cyklu (každé 3 týždne) počas prvých šiestich dávok a potom na začiatku každého tretieho cyklu. Výsledky reportujeme z DCO 14. júna 2022, podľa dostupnosti daných dát.

Pri komparatívnej analýze, neboli medzi ramenami CEM + PBC a PLA + PBC zistené štatisticky významné rozdiely v dotazníku EORTC QLQ-C30 v rámci GHS/QoL ani funkčných škál. Jediný štatisticky významný rozdiel bol pozorovaný v celkovom zlepšení v bolesti v prospech CEM + PBC ($p = 0,004$) v škále symptómov. Výsledky dotazníka EORTC QLQ-LC13 boli v oboch ramenách podobné, medzi ramenami sa nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely. Výsledky podľa oboch dotazníkov zobrazuje Obrázok 20.

Obrázok 20: Funkčné a symptómové škály; forest plot pozorovaných rozdielov podľa dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-L13 medzi ramenami CEM + PBC a PLA + PBC v populácii ITT; DCO 14. júna 2022



Porovnanie medzi ramenami boli vykonané pomocou analýzy modelu zmiešaných efektov pre opakované merania (MMRM, z angl. Mixed-effects model for repeated measures).

A – funkčné škály dotazníka EORTC QLQ-C30; B – symptómové škály dotazníka EORTC QLQ-C30; C – symptómové škály dotazníka EORTC QLQ-L13

Zdroj: [57]

Podskupinové analýzy na základe expresie PD-L1 ($\geq 50\%$, $1 - 49\%$ a $PD-L1 < 1\%$) boli vykonané aj pre ukazovateľ kvality života GHS/QoL, kedy sa medzi ramenami porovnávali rozdiely v zmene od východiskovej hodnoty. Škály dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-L13, v ktorých boli u jednotlivých podskupín pozorované štatisticky významné rozdiely pre rameno CEM + PBC ukazuje Obrázok 21. V ramene PLA + PBC neboli pozorované štatisticky významné výsledky pre žiadnu zo škál.

Obrázok 21: PROs v podskupinách podľa expresie PD-L1; DCO 14. júna 2022

PD-L1 Subgroup	< 1%	1–49%	≥50%
Statistically significant* difference favoring cemiplimab + chemotherapy versus chemotherapy in overall change from baseline			
EORTC QLQ-C30 GHS/QoL and Functioning	Cognitive functioning	Emotional functioning	
EORTC QLQ-C30 Symptom	Pain	Pain	
EORTC QLQ-LC13			Coughing, alopecia

Nominálne p-hodnoty < 0,05 boli dosiahnuté pri všetkých vyššie uvedených štatisticky významných výsledkoch PROs.

Zdroj: [42]

Čas do definitívneho klinicky významného zhoršenia (TD, z angl. Time to definitive clinically meaningful deterioration); odhadovaný rozdiel medzi ramenami CEM + PBC a PLA + PBC [57]:

Porovnanie TD medzi ramenami boli vykonané pomocou stratifikovaného log-rank testu a modelu PH.

Pri porovnaní ramien CEM + PBC a PLA + PBC sa preukázalo štatisticky významné predĺženie času do zhoršenia v prospech ramena CEM + PBC a to:

V rámci funkčných škál EORTC QLQ-C30:

- fyzické fungovanie (HR = 0,62; 95 % CI: 0,42 – 0,91; p = 0,014),
- funkčné roly (HR = 0,52; 95 % CI: 0,36 – 0,76; p = 0,0005),
- emocionálne fungovanie (HR = 0,52; 95 % CI: 0,31 – 0,88; p = 0,013).

V rámci škál symptómov EORTC QLQ-C30:

- bolesť (HR = 0,39; 95 % CI: 0,26 – 0,60; p < 0,0001),
- dýchavičnosť (HR = 0,54; 95 % CI: 0,33 – 0,90; p = 0,017),
- nevoľnosť/zvracanie (HR = 0,39; 95 % CI: 0,22 – 0,67; p = 0,001),
- zápchu (HR = 0,48; 95 % CI: 0,27 – 0,87; p = 0,013).

V rámci škál symptómov EORTC QLQ-LC13:

- kašeľ (HR = 0,50; 95 % CI: 0,27 – 0,92; p = 0,024),
- hemoptýzu (HR = 0,26; 95 % CI: 0,09 – 0,75; p = 0,007),
- bolesť v ústach (HR = 0,46; 95 % CI: 0,23 – 0,95; p = 0,033),
- dysfágiu (HR = 0,43; 95 % CI: 0,20 – 0,93; p = 0,027),
- alopeciu (HR = 0,36; 95 % CI: 0,25 – 0,53; p < 0,0001),
- bolesť v hrudníku (HR = 0,55; 95 % CI: 0,30 – 1,00; p = 0,046).

V predloženej NMA sa kvalita života nehodnotila.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť CEM v kombinácii s PBC voči PLA + PBC bola hodnotená na základe klinickej štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 (DCO 14. júna 2022), ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Do populácie pre hodnotenie bezpečnosti boli zahrnutí všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku kombinovaného režimu intervencie alebo komparátora – ITT = 465 (312 pacientov v ramene CEM + PBC a 153 pacientov z ramena PLA + PBC).

V NMA predloženej DR bola hodnotená bezpečnosť CEM + PBC vs. PEM + PBC u pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom NSCLC (skvamózny alebo neskvamózny) bez ohľadu na PD-L1 expresiu. Bezpečnosť CEM + PBC voči monoterapii PEM a monoterapii ATZ nebola stanovená. V NMA zahrnuté štúdie sumarizuje Obrázok 22.

Obrázok 22: Sieťový diagram pre analýzu bezpečnosti scenára akykoľvek histologický podtyp, akákoľvek PD-L1 expresia

Scenario	Safety		
	Grade 3 to 5 all-cause AEs	Grade 3 to 5 IMAEs	DAEs
Any PD-L1, any histology (safety base case)			

V analýze bezpečnosti sa použili údaje z dĺžky sledovania z každej štúdie, ktorá bola najviac podobná dĺžke sledovania v štúdiu EMPOWER-Lung 3, časť 2 (t. j. medián sledovania 28,4 mesiaca): KEYNOTE-021G (neskvamózny histologický podtyp, akákoľvek PD-L1 expresia, zahrnuté len IMAEs & DAEs, medián sledovania 10,6 mesiacov), KEYNOTE-189 (neskvamózny histologický podtyp, akákoľvek expresia PD-L1, medián sledovania 31,0 mesiacov) a KEYNOTE-407 (skvamózny histologický podtyp, akákoľvek expresia PD-L1, medián sledovania 14,3 mesiacov).

AE – nežiaduca udalosť akejkoľvek príčiny; DAE – prerušenie liečby z dôvodu nežiaducej udalosti akejkoľvek príčiny; IMAE – imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti.

Zdroj: [prevzaté z 58 (str. 67)]

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAE, z angl. treatment-emergent adverse event) [59 (str. 301, 390)] sú definované ako tie, ktoré sa vyvinuli alebo zhoršili počas obdobia liečby, a akékoľvek TEAE počas obdobia po liečbe (počas obdobia do 90 dní po poslednej dávke liečiva).

- TEAE akéhokoľvek stupňa
- TEAE ≥ 3 stupňa

Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE, z angl. treatment-related adverse events)

Sú nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, ktoré boli investigátorom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou.

- TRAE akéhokoľvek stupňa
- TRAE ≥ 3 stupňa

Imunitne sprostredkovaná nežiaduca udalosť (irAE, z angl. Immune-related adverse event) [59 (str. 250)]

zahŕňa nežiaduce udalosti súvisiace s imunitným systémom, ktoré sa môžu objaviť už krátko po prvej dávke imunoterapie alebo až niekoľko mesiacov po jej ukončení. IrAE zahŕňajú udalosti typické pre imunitnú aktiváciu (napr. vyrážka, kolitída, zvýšené transaminázy, endokrinné poruchy či pneumonitída).

- irAE akéhokoľvek stupňa
- irAE ≥ 3 stupňa

Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (AESI, z angl. adverse events of special interest) [59 (str. 291)]

akékoľvek AE, ktorá spĺňajú kritériá protokolu štúdie rozdelené na hematologické a nehematologické toxicity, infúzne reakcie stupňa ≥ 2 , alergické/hypersenzitívne reakcie stupňa ≥ 2 , imunitne sprostredkované udalosti (irAE) stupňa ≥ 3 , akékoľvek irAE u pacientov predtým liečených fosfatidylinositol 3-kinázovým (PI3K) inhibítorom.

Ukončenie liečby v dôsledku AE.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

EMPOWER-Lung 3, časť 2, DCO jún 2022:

Analýza bezpečnosti v EMPOWER-Lung 3, časť 2 prebiehala v celej liečenej populácii pacientov a teda zahŕňala pacientov s akoukoľvek expresiou PD-L1. Medián trvania liečby bol 38,8 týždňa (IQR 20,7 – 92,5) pri CEM + PBC a 21,3 týždňa (IQR 12,0 – 38,4) pri PLA + PBC.

Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby – TEAE:

V čase zberu dát (14. jún 2022) sa TEAE akéhokoľvek stupňa vyskytli u 96,5 % pacientov v ramene CEM + PBC vs. 94,8 % v ramene PLA + PBC, pričom TEAE stupňa ≥ 3 boli hlásené u 48,7 % vs. 32,7 % (v uvedenom poradí). Najčastejšie udalosti TEAE stupňa ≥ 3 zahŕňali anémiu (10,9 % v ramene CEM + PBC vs. 6,5 % v ramene PLA + PBC) a neutropéniu (6,4 % v ramene CEM + PBC vs. 5,9 % v ramene PLA + PBC). TEAE vedúce k ukončeniu liečby sa objavili u 6,1 % v ramene CEM + PBC vs. 4,6 % v ramene PLA + PBC.

Výskyt akýchkoľvek TEAEs vedúcich k úmrtiu bol podobný v ramene CEM + PBC (8,7 %) aj PLA + PBC (9,2 %). TEAE ktoré sa vyskytli počas liečby a boli hlásené u najmenej 10 % pacientov sumarizuje Obrázok 23.

Obrázok 23: TEAE hlásené u najmenej 10 % pacientov v bezpečnostnej populácii ITT

Event, n (%)	Cemiplimab + Chemotherapy (n = 312)		Placebo + Chemotherapy (n = 153)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Any	301 (96.5)	152 (48.7)	145 (94.8)	50 (32.7)
Led to discontinuation	19 (6.1)	15 (4.8)	7 (4.6)	4 (2.6)
Led to death	27 (8.7)	29 (8.7)	14 (9.2)	29 (8.7)
Events that occurred in $\geq 10\%$ of patients in either group ^a				
Anemia	143 (45.8)	34 (10.9)	61 (39.9)	10 (6.5)
Alopecia	116 (37.2)	0	67 (43.8)	0
Nausea	79 (25.3)	0	25 (16.3)	0
Hyperglycemia	57 (18.3)	6 (1.9)	18 (11.8)	0
Alanine aminotransferase increased	55 (17.6)	8 (2.6)	23 (15.0)	3 (2.0)
Decreased appetite	55 (17.6)	4 (1.3)	19 (12.4)	0
Arthralgia	50 (16.0)	2 (0.6)	20 (13.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	50 (16.0)	1 (0.3)	19 (12.4)	3 (2.0)
Neutropenia	50 (16.0)	20 (6.4)	19 (12.4)	9 (5.9)
Constipation	44 (14.1)	1 (0.3)	17 (11.1)	0
Fatigue	44 (14.1)	9 (2.9)	12 (7.8)	1 (0.7)
Thrombocytopenia	43 (13.8)	10 (3.2)	19 (12.4)	2 (1.3)
Asthenia	42 (13.5)	7 (2.2)	18 (11.8)	2 (1.3)
Dyspnea	42 (13.5)	8 (2.6)	10 (6.5)	1 (0.7)
Blood creatinine increased	39 (12.5)	3 (1.0)	9 (5.9)	0
Vomiting	39 (12.5)	0	15 (9.8)	0
Weight decreased	39 (12.5)	4 (1.3)	13 (8.5)	0
Insomnia	36 (11.5)	0	11 (7.2)	0
Diarrhea	35 (11.2)	4 (1.3)	10 (6.5)	0
Hypoalbuminemia	34 (10.9)	2 (0.6)	10 (6.5)	0

Pozn. 1 pacient v ramene PLA + PBC nedostal liečbu, preto bolo do analýzy bezpečnosti zahrnutých 465 pacientov

Zdroj: [42]

Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou – TRAE:

Obrázok 24: Akéhokoľvek TRAE hlásené u $\geq 5\%$ pacientov v populácii ITT

Event, n (%)	Cemiplimab + Chemotherapy (n = 312)		Placebo + Chemotherapy (n = 153)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Any	276 (88.5)	94 (30.1)	131 (85.6)	28 (18.3)
Led to discontinuation	13 (4.2)	9 (2.9)	2 (1.3)	1 (0.7)
Led to death	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)

Pozn. 1 pacient v ramene PLA + PBC nedostal liečbu, preto bolo do analýzy bezpečnosti zahrnutých 465 pacientov

Zdroj: [42]

Imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti – irAE:

Obrázok 25: Akýkoľvek irAE identifikované sponzorom v populácii ITT

Event, n (%)	Cemiplimab + Chemotherapy (n = 312)	
	Any Grade	Grade ≥3
Any	59 (18.9)	9 (2.9)
Led to discontinuation	3 (1.0)	3 (1.0)
Led to death	1 (0.3)	1 (0.3)

Pozn. 1 pacient v ramene PLA + PBC nedostal liečbu, preto bolo do analýzy bezpečnosti zahrnutých 465 pacientov

Zdroj: [42]

Podskupinová analýza pre PD-L1 ≥ 1 %, nebola vopred špecifikovaná v protokole hlavnej štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2. Analýza subpopulácie s PD-L1 ≥ 1 % bola vykonaná *post-hoc* (Obrázok 26).

Obrázok 26: TEAE v subpopulácie s PD-L1 ≥ 1 %, DCO 14. júna 2022

Event, n (%)	Cemiplimab + chemotherapy (n = 217)		Placebo + chemotherapy (n = 109)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Any	209 (96.3)	105 (48.4)	101 (92.7)	30 (27.5)
Led to discontinuation	14 (6.5)	12 (5.5)	4 (3.7)	3 (2.8)
Led to death	14 (6.5)	14 (6.5)	8 (7.3)	8 (7.3)

Zdroj: [56]

EMPOWER-Lung 3, časť 2; DCO 27. februára 2025:

Dlhodobé 5-ročné výsledky s DCO 27. februára potvrdzujú bezpečnostný profil z DCO 14. júna 2022. Frekvencia TEAE, TRAE a irAE je v súlade so staršími výsledkami. Výsledky DCO 27. februára zobrazuje Tabuľka 10.

Tabuľka 10: Porovnanie bezpečnostných ukazovateľov pre rameno CEM + PBC a rameno PLA + PBC v ITT populácii pri DCO 27. februára 2025

Hodnotený ukazovateľ	CEM + PBC	PLA + PBC
TEAE – akýkoľvek stupeň	96,5 %	94,8 %
TEAE stupňa ≥ 3	49,4 %	32,7 %
TEAE stupňa ≥ 3 vedúce k ukončeniu liečby	5,1 %	2,6 %
TEAE stupňa ≥ 3 vedúce k smrti	9,0 %	9,2 %
TRAE – akýkoľvek stupeň	88,5 %	85,6 %
TRAE stupňa ≥ 3	30,1 %	18,3 %
TRAE stupňa ≥ 3 vedúce k ukončeniu liečby	3,2 %	0,7 %
TRAE stupňa ≥ 3 vedúce k smrti	1,3 %	0,7 %
irAE – akýkoľvek stupeň	18,9 %	NA
irAE stupňa ≥ 3	2,9 %	NA
irAE stupňa ≥ 3 vedúce k ukončeniu liečby	1,0 %	NA
irAE stupňa ≥ 3 vedúce k smrti	0,3 %	NA

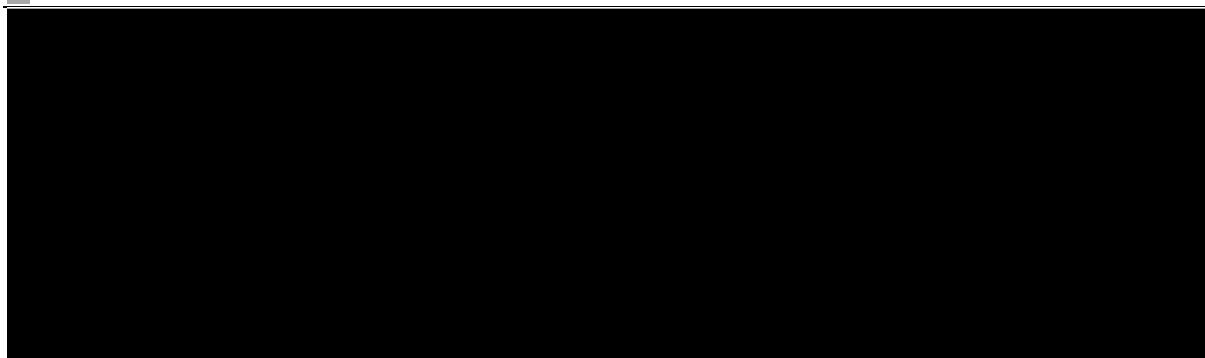
NA – nedostupné

Zdroj: [42, 53, 54]

NMA:

Porovnanie výsledkov bezpečnosti v liečených populáciách [redacted], že CEM + PBC [redacted] výskytom AE akejkoľvek príčiny stupňa 3 až 5 a imunitne sprostredkovaných nežiaducich udalostí (IMAE, z angl. immune-mediated adverse events) stupňa 3 až 5 v porovnaní s PEM + PBC, v porovnaní s IC chemoterapiou bola kombinácia CEM + PBC spojená [redacted] výskytom AE stupňa 3 – 5 a IMAE stupňa 3 – 5. CEM + PBC [redacted] výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducej udalosti akejkoľvek príčiny (DAE, z angl. discontinuations due to all-cause adverse events) v [redacted]. Výsledky zobrazuje Obrázok 27.

Obrázok 27: Súhrn výsledkov bezpečnostnej analýzy NMA pre scenár akejkoľvek histologický podtyp, akákoľvek expresia PD-L1



Svetlozelená farba označuje štatisticky nevýznamné výsledky (vo všetkých časových bodoch), numericky v prospech CEM + PBC; ostatné farby favorizujú komparátory: Oranžová farba označuje štatisticky nevýznamné výsledky (vo všetkých časových bodoch) v prospech komparátora; Červená farba označuje, že výsledky boli v prospech komparátora (štatisticky významné vo všetkých časových bodoch).

AE – nežiaduca udalosť akejkoľvek príčiny; DAE – prerušenie liečby z dôvodu nežiaducej udalosti akejkoľvek príčiny; IMAE – imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti

Zdroj: [46 (str. 21)]

DR nepredložil numerické výsledky bezpečnosti z NMA, výsledky porovnania CEM + PBC vs. PEM + PBC preberáme z hodnotiacej správy externej hodnotiacej skupiny (EAG, z angl. Evidence assessment group) pre anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence), ktoré zobrazuje Obrázok 28.

Obrázok 28: Analýza bezpečnosti z NMA, pacienti s akýmkoľvek histologickým podtypom a akoukoľvek expresiou PD-L1

Cemiplimab + chemotherapy vs.	OR (95% CrI)		
	Grade 3 to 5 all-cause AEs	Grade 3 to 5 IMAEs	DAE
Pembrolizumab + chemotherapy	1.53 (0.95, 2.49)	1.58 (0.27, 9.78)	0.55 (0.22, 1.50)

AE – nežiaduca udalosť; CrI – interval kredibility; DAE – prerušenie liečby z dôvodu nežiaducej udalosti akejkoľvek príčiny; IMAE – imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti; OR – pomer šancí

Zdroj: [58 (str. 72)]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

EMPOWER-Lung 3, časť 2

Proces randomizácie a stratifikácie:

Štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2 mala vhodný dizajn na zodpovedanie výskumnej otázky. Proces randomizácie a stratifikácie bol primeraný. Zverejnené východiskové charakteristiky populácie naznačujú dobrú vyváženosť medzi liečebnými ramenami v kľúčových prognostických faktoroch (vek, pohlavie, ECOG, štádium ochorenia, expresia PD-

L1 a histologický typ). Preto považujeme riziko skreslenia vyplývajúce z nevyváženej randomizácie za nízke [58 (str. 50)].

Dizajn štúdie a manažment liečby po progresii:

V štúdiu mali pacienti po progresii v ramene CEM + PBC možnosť pokračovať v liečbe, ak im to prinášalo klinický benefit, avšak prechod z ramena PLA + PBC do ramena CEM + PBC po progresii nebol povolený [59]. NICE upozorňuje, že prístup k liečbe druhej línie (najmä imunoterapii) bol v regiónoch kde prebiehala štúdia limitovaný [60 (str. 66)]. Tým sa mohla zvyšovať motivácia pacientov a lekárov pokračovať v liečbe CEM + PBC aj po progresii. Okrem toho samotné pokračovanie v liečbe môže ovplyvňovať výsledky pre OS, ktoré môže nadhodnocovať v prospech CEM + PBC.

Relevancia pre populáciu PD-L1 $\geq 1\%$:

Štúdia bola navrhnutá pre pacientov s akoukoľvek úrovňou PD-L1 expresie, pričom v rámci tohto hodnotenia je pre nás relevantná len populácia s PD-L1 $\geq 1\%$. Hoci bola PD-L1 expresia použitá ako stratifikátor randomizácie, samotný dizajn štúdie vychádzal z ITT populácie (PD-L1 akákoľvek expresia). Analýzy pre subpopuláciu PD-L1 $\geq 1\%$ ktoré predstavovali približne 70 % z ITT = 466, neboli primárne a predstavujú *post-hoc* exploratívne vyhodnotenia. Tieto analýzy sú štatisticky menej robustné a potenciálne skreslené, čo zvyšuje mieru neistoty pri odhadoch účinku – na čo upozornila aj EAG v procese hodnotenia NICE [58 (str. 44)]. V *post-hoc* analýzach bol smer účinku (benefit CEM + PBC) konzistentný naprieč podskupinami PD-L1 $< 1\%$, $\geq 1\%$ aj $\geq 50\%$ [56]. Výsledky pre PD-L1 $\geq 1\%$ preto podporujú účinnosť, avšak vzhľadom na informatívny charakter sú menej robustné než primárna ITT analýza.

Multiplicita:

Multiplicita medzi OS, PFS bola riešená hierarchickým testovaním. Najprv sa testovalo OS a PFS sa testovalo iba vtedy, ak OS dosiahlo štatistickú významnosť. Z protokolu však nie je jasné, či a ako bol kontrolovaný faktor multiplicity pri podskupinových analýzach (napr. podľa histologického podtypu, PD-L1 podskupiny) [59]. Tieto podskupinové analýzy majú len informatívny charakter.

Konflikt záujmov:

Štúdia bola sponzorovaná držiteľom registrácie (Regeneron Pharmaceuticals, Inc. a Sanofi) a časť výskumníkov je zamestnancami spoločnosti [42]. Konflikty záujmov sú deklarované.

NMA analýza:

Kvalita štatistického spracovania a robustnosť analýzy:

- **Zahrnuté štúdie:**

Do NMA analýz jednotlivých subpopulácií podľa histologického podtypu a PD-L1 expresie vstupovalo málo štúdií (1 – 2 pre porovnávané ramená) ako zobrazuje Obrázok 5 (Pozn.: štúdia KEYNOTE-021G pre scenár: neskvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 – 49 % nebola zahrnutá do analýzy OS alebo PFS). Vzhľadom na nízky počet dostupných štúdií v sieti, bol v NMA zvolený model fixných efektov (z angl. fixed-effect model). Tento prístup však nezohľadňuje medzištudijnú heterogenitu (napríklad v prípade následnej liečby, expresie PD-L1, histologického podtypu nádoru, lokalizácie metastáz, výkonnostného stavu (ECOG PS), chemoterapeutických režimov, udržiavacej liečby, dĺžky sledovania a iných). Medzištudijná heterogenita nie je braná v úvahu a môže byť silno podhodnotená. Kanadská agentúra pre lieky (CDA-AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) danú skutočnosť vyhodnotila ako významný zdroj neistoty [62 (str. 18, 75)]. Navyše, v sieti NMA nie sú uzavreté slučky čo znamená, že nebolo možné posúdiť platnosť predpokladu dostatočnej podobnosti medzi štúdiami (jedinú uzavretú slučku vytvárala v scenári akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 $\geq 50\%$, štúdia PAULIEN, ktorá však bola po analýze citlivosti odobratá a nebola zahrnutá do analýzy OS a PFS). V NMA neboli do analýzy OS a PFS zahrnuté 2 štúdie aj keď pôvodne boli medzi 10 klinickými štúdiami identifikovanými systematickým prehľadom literatúry. Boli to štúdie KEYNOTE-021G (štúdia sa uskutočnila len v 2 krajinách a neposkytovala dostatok relevantných údajov o cieľovej populácii) [46 (str. 42, 44)] a PAULIEN (štúdia destabilizovala sieť NMA tým, že produkovala výsledky v opačnom smere účinku liečby PEM + PBC oproti PEM monoterapii v porovnaní s tým, čo naznačovali nepriame dôkazy ostatných štúdií KEYNOTE). KEYNOTE-021G a PAULIEN preto boli analyticky testované a posúdené prostredníctvom analýzy citlivosti s ich vylúčením zo siete NMA [46 (str. 44)].

- **Intervaly kredibility HR pre OS, PFS:**

Intervaly kredibility časovo premenlivého HR [redacted]. NICE to v prípade porovnania s PEM + PBC interpretuje ako štatisticky nevýznamný rozdiel, ktorý nie je dôkazom ekvivalencie alebo non-inferiority [58 (str. 114), 60 (str. 16)].

Neadresovaná klinická heterogenita naprieč štúdiami:

- **Geografické a populačné rozdiely:**
EMPOWER-Lung 3, časť 2 sledovala viac pacientov z východoeurópskych a ázijských lokalít, KEYNOTE štúdie väčšinou prebiehali v západných krajinách, čo môže mať za následok rozdielnu starostlivosť, dostupnosť následných liečob a rozdiely v štádiu, histologickom podtype, fajčení, ECOG, pohlaví a viesť k skresleniu.
- **Rozdielne chemoterapeutické režimy:**
V NMA boli rôzne chemoterapeutické režimy (CPT/KPT + PEME, PAXT, N-PAXT, docetaxel, gemcitabín) agregované ako spoločný komparátor pre porovnanie CEM + PBC vs. PEM + PBC [46 (str. 60)]. Zároveň chemoterapeutické režimy pre kombinácie PEM + PBC boli zoskupené pre scenáre akýchkoľvek histologický podtyp a neskvamózny histologický podtyp (KEYNOTE-407/189) a teda nezávisle od histologického podtypu NSCLC. Autori analýzy predpokladali ich klinickú ekvivalenciu. EAG upozornila, že rozdielne chemoterapie znižujú porovnateľnosť medzi EMPOWER-Lung 3, časť 2 a KEYNOTE štúdiám [58 (str. 326, 334)]. CDA-AMC rovnako uvádza, že rozdielne režimy majú odlišnú účinnosť podľa histologického podtypu, napr. v prípade PEME u neskvamózneho histologického podtypu, kde existuje jasný dôkaz o jeho vyššom prínose v porovnaní s paklitaxelovými dvojkombináciami [61]. V žiadnej štúdii okrem Empower-Lung 3, časti 2 neboli pacienti liečení paklitaxelovú dvojkombináciu namiesto PEME, čo môže skresliť výsledky CEM + PBC, a tým pádom aj výsledky NMA [62 (str. 70)].
- **Rozdiely v PD-L1 expresii**
Do štúdií KEYNOTE-189 a KEYNOTE-407 vstupujúcich do NMA boli zaradení pacienti bez ohľadu na expresiu PD-L1. Základné charakteristiky pacientov v subpopuláciách podľa expresie PD-L1 však nie sú dostupné, čo zásadne narušuje porovnanie. Analýza NMA pre podskupinu PD-L1 $\geq 1\%$ (konkrétne podskupiny PD-L1 $\geq 50\%$, 1 – 49%), s ktorými pracuje NMA je preto exploratívna, má skôr informatívny charakter. Tým je validita pre hodnotenú podskupinu znížená.
- **Rozdiely v PD-L1 testovacích sadoch**
Štúdie KEYNOTE používali imunohistochemické testy pre stanovenie expresie PD-L1, ktoré boli navzájom vysoko konkordantné (t. j. SP263 a 22C3). Využitie testu SP142, kde existuje silná nezhoda vo výsledkoch expresie PD-L1 s výsledkami testov SP263 a 22C3, môže viesť k skresleniu. To bol prípad štúdie IMpower110, ktorá používala navyše test SP142, ktorý podhodnocuje podiel pacientov s PD-L1 $\geq 50\%$ a skresľuje pozorované rozloženie PD-L1 v populáciách štúdie [63, 64].
- **Prítomný treatment switching**
V KEYNOTE 021G/024/189/407 štúdiách bol povolený prechod z kontrolného ramena do ramena intervencie po progresii (viď Tabuľka 6), zatiaľ čo v EMPOWER-Lung 3, časti 2 nebol povolený. Zo štúdie KEYNOTE-407 sú dostupné dáta OS upravené o TS, no nevstupujú do NMA. CDA-AMC a NICE upozorňujú, že výsledky OS z KEYNOTE (KEYNOTE-189 a KEYNOTE-407) sú bez úpravy o TS, čo môže mať zásadné dôsledky na výsledky NMA v OS a viesť k podhodnoteniu účinku PEM voči kontrolnému ramenu chemoterapie a zvýhodneniu CEM + PBC v porovnaní s kontrolným ramenom PLA + PBC [62 (str. 70)].
- **Rozdiely v následnej liečbe:**
V rámci štúdií zahrnutých do NMA existuje heterogenita v užívaní imunoterapie v následnej línii liečby mimo štúdií. U pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom a PD-L1 expresiou $\geq 50\%$, bol zaznamenaný vyšší podiel následnej imunoterapie v štúdiách KEYNOTE-042 a IMpower110, nižší v EMPOWER-Lung 3, časti 2 a KEYNOTE-024, pričom v štúdii IMpower110 dostalo po progresii anti-PD-1/PD-L1 liečbu až 34,7% pacientov v kontrolnom ramene, čo mohlo ovplyvniť účinok ATZ (podhodnocovať výsledky OS pre ATZ). Pre ďalšie štúdie nie je zloženie následnej liečby v subpopuláciách podľa PD-L1 expresie dostupné, čo predstavuje metodologické obmedzenie NMA. Z hľadiska porovnania CEM + PBC vs. komparátor ide o relevantný problém porovnateľnosti, keďže rozdiely v dostupnosti a využívaní následnej imunoterapie môžu skresľovať odhad účinku v OS a znižovať interpretovateľnosť relatívnych účinkov liečby [46 (str. 62)].

- **Rozdiely v dĺžke sledovania po progresii:**

Štúdie KEYNOTE-024/042/189 mali dlhšie obdobie sledovania pacientov po progresii ochorenia ako štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2, ktorá bola ukončená skoro po preukázaní štatisticky významného prínosu v OS, čo mohlo priniesť skreslenie v prospech liečby CEM + PBC. Dáta zo štúdií KEYNOTE sú teda zrelšie. Ako uviedla komisia NICE, výsledky NMA sú vďaka tomu vysoko neisté, najmä pokiaľ ide o celkové prežívanie OS [60 (str. 26)].

Autori NMA uviedli, že v žiadnej zo štúdií komparátorov neboli uvedené základné charakteristiky cieľovej populácie, a preto bolo potrebné predpokladať podobnosť potenciálnych modifikátorov účinku liečby v jednotlivých štúdiách. CDA-AMC spochybňovalo, či tento predpoklad platí u štúdií KEYNOTE, vzhľadom na značnú heterogenitu medzi populáciami aj intervenciami [62 (str. 75)]. Nemecký Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (IQWiG, z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) uviedol, že podmienka podobnosti štúdií nebola splnená, a preto štúdie zahrnuté do analýzy nie sú vzhľadom na vzájomnú heterogenitu vhodné na nepriame porovnanie v rámci NMA [65 (str. 56)]. Komisia NICE považovala výsledky NMA za veľmi neisté a žiadala iné analýzy. DR dodal nepriame porovnanie upravené párovaním (MAIC, z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison) (kovariáty: expresia PD-L1, vek, fajčenie a ECOG, a TS KEYNOTE-407), no komisia považovala výsledky za stále vysoko neisté a uviedla, že MAIC neznižuje problém heterogenity [60 (str. 29, 30)]. DR v tejto žiadosti o MAIC nepredložil.

Validita analýzy bezpečnosti:

Komparatívna analýza bezpečnosti z NMA je dostupná iba pre porovnanie CEM + PBC voči PEM + PBC u pacientov s akýmkoľvek histologickým podtypom NSCLC (skvamózny alebo neskvamózny) bez ohľadu na PD-L1 expresiu, ktorá expresiou PD-L1 neodpovedá populácii v predmetnom hodnotení (PD-L1 \geq 1%) a zahŕňa len porovnanie s PEM + PBC, keďže pre porovnávané liečby neboli publikované výsledky bezpečnosti pre podskupiny pacientov s rôznou expresiou PD-L1 [1, 46]. Do NMA zároveň vstupuje nízky počet štúdií. Pomer šancí (OR, z angl. Odds ratio) pre stupne 3 – 5 AE, imunitné AE a prerušenie liečby mali veľmi široké CrI, ktoré neumožňujú spoľahlivé závery o rozdieloch v bezpečnosti. Zároveň, bezpečnosť CEM + PBC voči monoterapii PEM a monoterapii ATZ nebola stanovená vôbec. CDA-AMC pre bezpečnosť v NMA prakticky nevyvodzuje závery, vzhľadom na obmedzené dáta nízky počet udalostí, malý počet štúdií v sieti a významnú klinickú heterogenitu populácií zahrnutých do NMA, ktorá zásadne limituje interpretovateľnosť výsledkov. Z týchto dôvodov nie je možné vyvodit' jednoznačné závery o bezpečnosti a účinnosti CEM + PBC v porovnaní s PEM + PBC. Vzhľadom na konzistentný smer nepriamych výsledkov v nepriamom porovnaní pre CEM + PBC voči chemoterapii a ich súlad s priamymi dôkazmi zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2, tak možno výsledky považovať iba za podporné pre závery samotnej štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2 o bezpečnosti CEM + PBC [62 (str. 78)].

Externá validita

EMPOWER-Lung 3, časť 2

Prenositelnosť výsledkov na slovenskú populáciu:

Štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2 zahŕňala pacientov s neresekovateľným laNSCLC nevhodných na definitívnu chemorádioterapiu, čo je v súlade s časťou navrhovanej populácie v IO podľa DR, avšak táto podskupina tvorila v štúdiu malú časť populácie (14,4 % v ramene CEM + PBC a 15,6 % v ramene PBC; spolu 69 z 466 pacientov, t. j. 14,8 %). Hoci štúdia túto relevantnú skupinu zahrnula, nízky podiel týchto pacientov obmedzuje presnosť a robustnosť výsledkov pre porovnanie účinnosti, bezpečnosti a kvality života CEM + PBC vs. PLA + PBC. Keďže pacienti s metastatickým ochorením tvorili väčšinu populácie (celkovo 85,2 %), výsledky EMPOWER-Lung 3, časti 2 môžu byť primárne ovplyvnené touto skupinou, čo obmedzuje ich priamu aplikovateľnosť na pacientov s laNSCLC, a tým aj ich prenositeľnosť pre slovenskú populáciu s laNSCLC. Je potrebné zohľadniť, že v slovenskej klinickej praxi je u pacientov s laNSCLC, ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemorádioterapiu, štandardom liečby PBC, pričom očakávané zavedenie CEM + PBC môže priamo ovplyvniť práve túto skupinu pacientov, pre ktorú sú však dôkazy zo štúdie limitované. Odhad veľkosti prínosu liečby v tejto podskupine je spojený s neistotou.

V štúdiu EMPOWER-Lung 3, časti 2 bol podiel žien v ITT populácii 16,1 %, čo je menší podiel než je pozorovaný v slovenskej populácii pacientov s NSCLC. Podľa odhadov pre rok 2022 by ženy predstavovali približne 30,5 % nových prípadov rakoviny pľúc (diagnóza C34, podľa MKCH-10) [8]. Zároveň za obdobie rokov 2021 – 2022 bol

medzi dospelými pacientami s NSCLC identifikovaný podiel žien 35,39 %, z čoho skvamózný NSCLC malo 21,85 % a neskvamózný NSCLC 43,57 % [66]. Tento rozdiel v zastúpení žien voči EMPOWER-Lung 3, časť 2 štúdiu môže obmedzovať prenositeľnosť výsledkov štúdie a bol identifikovaný aj EAG ako relevantný zdroj neistoty [58 (str. 315)]. Pacienti zaradení do štúdie EMPOWER-Lung 3 mali výkonnostný stav ECOG 0 – 1, čo nemusí odrážať reálne podmienky klinickej praxe na Slovensku. DR vo svojej žiadosti nešpecifikoval ECOG stav v rámci IO. Je pravdepodobné, že časť pacientov liečených v slovenskom prostredí – najmä tí s horším celkovým stavom (ECOG \geq 2, prítomnými komorbiditami či orgánovou dysfunkciou) – môže mať nižší prínos z liečby v porovnaní s populáciou v klinickej štúdiu.

Následná liečba po progresii:

Podľa SPC lieku Libtayo [25] sa liek môže podávať len do progresie ochorenia. V štúdiu EMPOWER-Lung 3, časť 2 bolo povolené podávanie CEM + PBC aj po progresii ochorenia, a tak výsledky klinickej účinnosti môžu byť skreslené. Takýto postup nezodpovedá očakávanej klinickej praxi na Slovensku, kde by pacienti po potvrdení progresii v súlade s SPC, prešli na druholíniovú liečbu.

Rozdiely v chemoterapeutických režimoch:

V štúdiu mohli pacienti s neskvamóznym histologickým podtypom dostávať chemoterapiu aj bez PEME (~ 22 %), čo nezodpovedá klinickej praxi na Slovensku, kde je PEME štandardnou súčasťou režimov pri liečbe neskvamózneho NSCLC. Podobne, na možnosť podávania chemoterapeutického režimu u neskvamózneho podtypu NSCLC bez PEME upozorňuje aj NICE a vníma ho ako zdroj neistoty pri extrapolácii výsledkov a pri porovnaní s PEM + PBC [60 (str. 19)]. Rovnako, režim PEM + PBC má na Slovensku indikáciu pre neskvamóznym histologickým podtypom v kombinácii s PEME podľa SPC [29].

Žiadni pacienti zo Slovenska sa štúdiu nezúčastnili:

Napriek multicentrickému dizajnu do štúdie neboli zaradení pacienti zo Slovenska ani Česka. Do štúdie bolo zapojených 10 centier v Poľsku a 5 centier na Ukrajine [59].

NMA

Externá validita NMA analýzy sa do veľkej miery prekrýva s externou validitou EMPOWER-Lung 3, časť 2.

Následná liečba:

Medzi jednotlivými štúdiami boli veľké rozdiely v následnej liečbe a často chýbali údaje o tom, akú následnú terapiu pacienti skutočne dostávali (napr. či boli liečení imunoterapiou, či priamo anti-PD-1/PD-L1 liečbou). To sa môže od slovenského kontextu výrazne líšiť, pretože dostupnosť a spôsob využívania následných líní liečby, vrátane imunoterapie, sa na Slovensku odlišujú od klinických štúdií a môžu ovplyvniť celkové prežívanie aj odhad efektivity v rámci NMA.

Prenositeľnosť výsledkov na slovenskú populáciu:

Pacienti zaradení do štúdií mali výkonnostný stav ECOG 0 – 1, taktiež neboli do štúdií zaradení pacienti s horším výkonnostným stavom, komorbiditami, často aj mozgovými metastázami, čo nemusí odrážať reálne podmienky klinickej praxe na Slovensku. Je možné, že časť pacientov liečených v slovenskom prostredí by tak malo nižší prínos z liečby v porovnaní s populáciami podľa NMA. Zároveň, do NMA boli zahrnutí pacienti s laNSCLC alebo mNSCLC, zatiaľ čo v slovenskom systéme úhrad sú imunoterapie hrazené len pre pacientov s metastatickým ochorením. Zahrnutie pacientov s laNSCLC, ktorí nemusia byť plne reprezentatívni pre populáciu metastatických pacientov, môže ovplyvniť prenositeľnosť výsledkov NMA a predstavuje limitáciu jej externej validity pre slovenský kontext.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie CEM k chemoterapii PBC v klinickej štúdiu EMPOWER-Lung 3, časť 2 v podskupine pacientov s PD-L1 \geq 1 % preukázalo štatisticky významný a klinicky relevantný prínos oproti samotnej PBC. Prínos CEM + PBC voči komparátorom ATZ, PEM a PEM + PBC na základe NMA analýzy poskytnutej DR považujeme za podobný, no značne neistý. Kvalita dôkazu z NMA je nízka.

Prínos CEM + PBC voči PBC v OS považujeme za preukázaný, prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v OS považujeme za podobný, no značne neistý. V štúdiu EMPOWER-Lung 3, časť 2 bol pri DCO 14. júna 2022 v ITT populácii pre kombináciu CEM + PBC voči PBC zaznamenaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami v

prospech CEM + PBC s mediánom OS pre CEM + PBC 21,1 mesiaca (95 % CI: 15,9 – 23,5) a pre PLA + PBC 12,9 mesiaca (95 % CI: 10,6 – 15,7), pričom HR = 0,65 (95 % CI: 0,51 – 0,82; p = 0,0003). 5-ročné dáta (DCO 27. februára 2025) sú v súlade s predchádzajúcimi, medián OS bol 21,1 mesiaca (95 % CI: 15,9 – 23,9) pre rameno CEM + PBC oproti 12,9 mesiaca (95 % CI: 10,6 – 16,1) pre rameno PLA + PBC (HR = 0,66 (95 % CI: 0,531 – 0,825; p = 0,0023)).

V *post-hoc* analýze štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 u podskupiny pacientov s PD-L1 \geq 1 %, ktorá zodpovedá populácii v tomto hodnotení, bol rozdiel medzi ramenami zachovaný aj pri 5-ročnom sledovaní. K DCO 27. februára 2025, pre CEM + PBC bol medián OS 24,0 mesiaca (95 % CI: 20,9 – 28,4) v porovnaní s 12,1 mesiaca (95 % CI: 10,1 – 15,7) pre PLA + PBC (HR = 0,537; 95 % CI: 0,41 – 0,70; p < 0,0001). Výsledky v PD-L1 podskupinách majú exploratívny charakter, keďže nepredstavovali primárne ciele štúdie a sú spojené s nižším počtom pacientov v jednotlivých ramenách. Výsledky boli konzistentné s výsledkami v ITT populácii.

Zrelosť dát pre hodnotenie OS považujeme za primeranú, KM krivky mali stabilizovaný vývoj.

NMA analýza [redacted] v OS pre CEM + PBC v porovnaní s komparátormi ATZ, PEM v podskupine: akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 \geq 50 % ani voči PEM + PBC v podskupinách skvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 – 49 % a neskvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 – 49 %. HR pre OS [redacted], čo indikuje [redacted] medzi porovnávanými liečebnými režimami. NMA poskytuje iba nepriame odhady relatívneho účinku CEM + PBC voči daným komparátorm v uvedených podskupinách. [redacted]

[redacted], značná heterogenita medzi populáciami a intervenciami v zahrnutých štúdiách (viď Kapitola 4.5.1) zásadne obmedzuje ich skutočnú porovnateľnosť. Vzhľadom na [redacted]

[redacted]. **Podobný prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v OS v jednotlivých podskupinách považujeme za neistý.**

Prínos CEM + PBC voči PBC v PFS považujeme za preukázaný, prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v OS považujeme za podobný, no neistý. V EMPOWER-Lung 3 štúdiu, bol pri DCO 14. júna 2022 v ITT populácii pre kombináciu CEM + PBC voči PBC zaznamenaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami v prospech CEM + PBC s mediánom PFS v ramene CEM + PBC 8,2 mesiaca (95 % CI: 6,4 – 9,0) a v kontrolnom ramene 5,5 mesiaca (95 % CI: 4,3 – 6,2) s HR PFS 0,55 (95 % CI: 0,44 – 0,68; p < 0,0001). 5-ročné dáta (DCO 27. februára 2025) sú v súlade s predchádzajúcimi, medián PFS bol 8,2 mesiaca (95 % CI: 6,5 – 9,0) pre rameno CEM + PBC oproti 5,5 mesiaca (95 % CI: 4,3 – 6,2) pre rameno PLA + PBC pričom HR = 0,579 (95 % CI: 0,467 – 0,718; p < 0,0001). V *post-hoc* analýze podskupiny pacientov s PD-L1 \geq 1 %, ktorá zodpovedá populácii v tomto hodnotení, bol štatisticky významný rozdiel medzi ramenami zachovaný pri DCO 14. júna 2022, s mediánom PFS 8,3 mesiaca (95 % CI: 6,7 – 10,8) a v kontrolnom ramene 5,5 mesiaca (95 % CI: 4,3 – 6,2), pričom PFS HR = 0,48 (95 % CI: 0,37 – 0,62). Výsledky z *post-hoc* analýzy z DCO 14. júna 2022 boli konzistentné s ITT analýzou, rozdiely boli štatisticky významné. Zrelosť dát pre hodnotenie PFS považujeme za primeranú, KM krivky mali stabilizovaný vývoj.

NMA [redacted] PFS pre CEM + PBC voči komparátorm ATZ, PEM v podskupine: akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 \geq 50 % a voči PEM + PBC [redacted], v podskupinách skvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 – 49 % a neskvamózny histologický podtyp, PD-L1 1 – 49 %, okrem [redacted] PFS, ktorý [redacted] CEM + PBC voči PEM v čase po [redacted]

[redacted] v podskupine akýkoľvek histologický podtyp, PD-L1 \geq 50 %. Vzhľadom na [redacted], **podobný prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v PFS považujeme za neistý.**

V kvalite života neboli v EMPOWER-Lung 3 štúdiu, časti 2 dosiahnuté štatisticky významné rozdiely medzi ramenami. Výsledky kvality života z NMA nie sú dostupné. Komparatívna analýza dát zo štúdie EMPOWER-Lung 3 časť 2 (DCO 14. júna 2022) medzi CEM + PBC a PLA + PBC nepreukázala rozdiel v globálnej kvalite života GSH/QL. Jediný štatisticky významný rozdiel v prospech CEM bol v zmiernení bolesti v rámci EORTC QLQ-C30 symptómových škál. Analýza času do klinicky významného zhoršenia preukázala konzistentné a štatisticky významné predĺženie času do zhoršenia v prospech CEM + PBC naprieč viacerými funkčnými aj symptómovými škálami. V *post-hoc* analýze podskupín pacientov s PD-L1 (\geq 50 %, 1 – 49 % a PD-L1 < 1 %) bolo pozorované štatisticky významne zlepšenie v zmene od východiskovej hodnoty pre podskupinu s PD-L1 < 1 % pre kognitívne fungovanie a zmiernenie bolesti v rámci EORTC QLQ-C30 symptómových škál, pre podskupinu s PD-L1 1 – 49 % pre emocionálne fungovanie

a zmiernenie bolesti u EORTC QLQ-C30 a pre podskupinu s PD-L1 \geq 50 % pre symptómy kašľu a alopecie v rámci EORTC QLQ-L13 dotazníka. V NMA sa kvalita života nehodnotila.

V komparatívnej analýze bezpečnosti v EMPOWER-Lung 3, časti 2 (DCO 14. jún 2022) bol celkový výskyt TEAE podobný v oboch ramenách – pre CEM + PBC v 96,5 % a pre kontrolné rameno v 94,8 %. V ramene CEM + PBC bol zaznamenaný vyšší podiel TEAE stupňa \geq 3 (48,7 % vs. 32,7 % pre kontrolné rameno), najmä anémia a neutropénia, avšak výskyt úmrtí súvisiacich s TEAE bol podobný. TRAE sa vyskytovali častejšie v ramene CEM + PBC, vrátane vyššieho podielu TRAE stupňa \geq 3 (30,1 % vs. 18,3 % pre kontrolné rameno) a vyššieho výskytu prerušenia liečby (2,9 % CEM + PBC vs. 0,7 % pre kontrolné rameno). IrAE sa objavili u 18,9 % pacientov v ramene CEM + PBC, pričom závažné irAE boli zriedkavé (2,9 %) a len malé percento pacientov ukončilo liečbu (1 %) alebo zomrelo v súvislosti s irAE (0,3 %). V ramene komparátora neboli zaznamenané. Analýza bezpečnosti bola konzistentná medzi ITT populáciou a podskupinou pacientov s PD-L1 \geq 1 % v prípade TEAE. Pri 5-ročnom sledovaní (DCO 27. februára 2025) sa nezaznamenali žiadne výrazné rozdiely v bezpečnostných profiloch. Je pravdepodobné, že mnohé nežiaduce udalosti v ramene CEM + PBC vznikali aj v súvislosti s podávaním PBC ako takej. Bezpečnostný profil považujeme za očakávaný a porovnateľný s inými imunoterapiami. **NMA analýzu bezpečnosti nepovažujeme za relevantnú, DR nepredložil numerické výsledky bezpečnosti, NMA zahŕňala porovnanie len pre PEM + PBC a bol do nej zahrnutý obmedzený počet štúdií.**

Validitu klinickej štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 považujeme za adekvátnu pre zhodnotenie prínosu liečby CEM voči PBC. Validitu NMA analýzy pre zhodnotenie prínosu CEM + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC považujeme za nízku.

Zdrojom neistoty v internej validite štúdií EMPOWER-Lung 3, časť 2 je skutočnosť, že štúdiá bola nadizajnovaná bez ohľadu na expresiu PD-L1, zatiaľ čo predmetná indikácia sa vzťahuje na populáciu s expresiou PD-L1 \geq 1 %, čo limituje priamu prenositeľnosť výsledkov na hodnotenú populáciu. Výsledky *post-hoc* analýz je preto potrebné interpretovať s opatrnosťou, keďže majú nižšiu štatistickú robustnosť. Ďalším zdrojom neistoty sú niektoré prvky dizajnu štúdie, najmä možnosť pokračovať v liečbe v ramene CEM + PBC po progresii čo mohlo viesť k nadhodnoteniu účinku v OS v prospech CEM + PBC.

Validita NMA vykazuje vysokú mieru neistoty a má zásadné metodické limity. NMA sieť bola zostavená z veľmi malého počtu významne heterogénnych štúdií, pričom pre jednotlivé scenáre je sieť napojená cez maximálne 2 štúdiá, sieť je bez uzavretých slučiek a s nutnosťou použitia fixed-effect modelu, ktorý nedokáže zachytiť medzištudijnú heterogenitu (napr. rozdielne geografické zázemie (východná Európa/Ázia vs. západné krajiny a s tým súvisiaca dostupnosť liečby, iné populačné charakteristiky (podiel žien, ECOG atď.), rozdiely v PD-L1 expresii, či použitých PD-L1 testovacích sadách, a tak tieto rozdiely nie sú adresované. NMA pre potreby porovnania štúdií považuje rôzne chemoterapeutické režimy za zameniteľné a to v prípade spoločného ramena komparátora (PBC používaných v jednotlivých štúdiách) a v prípade PEM + PBC nerozlišuje medzi histologickými podtypmi. Ďalej je medzi štúdiami rozdielna miera TS a zloženie a miera následnej imunoterapie, ako aj rozdielna dĺžka sledovania po progresii, čo môže systematicky skresľovať HR v neprospech PEM, PEM + PBC a ATZ a nadhodnocovať účinok CEM + PBC. Výsledky NMA sú veľmi neisté a vyžadujú opatrnú interpretáciu. Odhady účinnosti z NMA sú spojené s vysokou mierou neistoty.

Neistota v oblasti externej validity štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2 vyplýva z rozdielov medzi populáciou štúdie a slovenskou klinickou praxou (nízke zastúpenie žien, zaradenie výlučne pacientov s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0 – 1), nízke zastúpenie pacientov s laNSCLC (cca 15 %), pričom väčšinu populácie tvorili pacienti s metastatickým ochorením, čo obmedzuje priamu aplikovateľnosť výsledkov na túto podskupinu, rozdielne chemoterapeutické režimy a rozdiely v liečbe po progresii). Taktiež efekt liečby môže byť v reálnej praxi nižší vzhľadom na rozsiahle exklúzne kritériá, kvôli ktorým neboli zaradení pacienti, ktorí potenciálne budú dostávať liečbu v terapeutickú praxi.

Externá validita NMA je navyše obmedzená, podobne ako pri EMPOWER-Lung 3, časť 2 ide prevažne o pacientov s ECOG 0 – 1, s lepším celkovým stavom a inou štruktúrou následnej liečby (najmä v prípade progresie), než je bežné v slovenskej praxi, takže odhadovaná efektivita sa môže od reálneho prínosu u slovenských pacientov podstatne líšiť. Zároveň do nepriameho porovnania vstupujú aj dáta od pacientov s laNSCLC, ktorí však tvoria malú skupinu pacientov.

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

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti 3 farmakoekonomické modely (FEM), kde sa porovnáva intervencia CEM + PBC s komparátormi:

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

Vplyvy zmien reportujeme primárne ako zmenu inkrementálnych nákladov voči komparátoru PEM + PBC, nakoľko z tohto porovnania vychádza nákladovo efektívna úhrada v nastavení NIHO. V prípade, že zmena má vplyv iba na konkrétne porovnanie v rámci určitého modelu, uvádzame vplyv zmeny pre toto porovnanie osobitne.

DR bol dňa 27.01.2026 požiadaný prostredníctvom výzvy na opravu č. 1 o doplnenie samostatného modelovania ukazovateľov PFS a OS v ramenách CEM + PBC a komparátora PBC ako aj o doplnenie samostatného modelovania času do ukončenia liečby (TTD, z angl. Time to treatment discontinuation) v ramene CEM + PBC a ramene PBC na základe priamych údajov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2, ďalej o zapracovanie relevantného komparátora PEM + PBC do FEM2 pre 2. podskupinu (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %).

DR na výzvu na opravu č. 1 odpovedal dňa 26.02.2026. Za základný scenár považujeme aktualizované FEM modely a FER dodané v tejto odpovedi. V modeli pre 2. podskupinu sme identifikovali nesúlad medzi FEM a FER; za základný scenár pre tento model preto považujeme model po oprave tohto nesúladu (viď stanovisko NIHO nižšie, podkapitola 5.1.1)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil v žiadosti 3 FEM na základe histologického podtypu NSCLC a expresie PD-L1:

FEM1 – 1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %), v rámci ktorého bola hodnotená intervencia CEM + PBC v porovnaní s nasledujúcimi komparátormi:

- PBC – CUA analýzou na základe priameho porovnania zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2.
- PEM v monoterapii – CMA analýzou na základe NMA nepriameho porovnania.
- ATZ v monoterapii – CMA analýzou na základe NMA nepriameho porovnania.

FEM2 – 2. podskupina (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), kde bola intervencia CEM + PBC porovnávaná s:

- PBC – CUA analýzou na základe priameho porovnania zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2.
- PEM + PBC – CMA analýzou na základe NMA nepriameho porovnania.

FEM3 – 3. podskupina (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), kde bola intervencia CEM + PBC porovnávaná s:

- PBC – CUA analýzou na základe priameho porovnania zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2.

- PEM + PBC – CMA analýzou na základe NMA nepriameho porovnania. Uvedené FEM modely (FEM1, FEM2 a FEM3) považujeme za základné scenáre DR.

Predložené FEM modely sú založené na princípe rozdeleného prežívania (PSM, z angl. partition survival model). Modely pozostávajú z troch vzájomne sa vylučujúcich zdravotných stavov:

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

Podiel pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch je v každom cykle odvodený z kriviek OS a PFS, pričom:

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

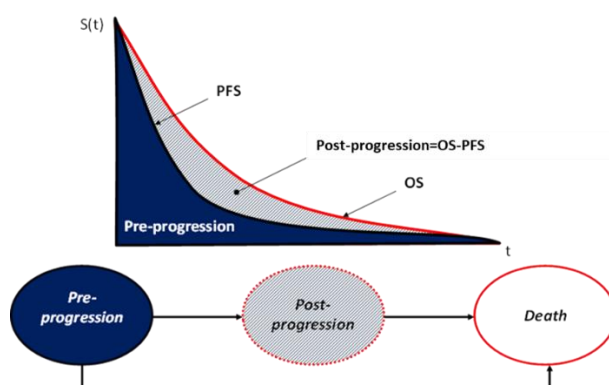
Prechody medzi stavmi sú modelované prostredníctvom vývoja týchto kriviek v čase (tzv. prístup *area under the curve*). Štruktúra modelov je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 29).

V modeloch sa využívajú rôzne zdroje dát pre odhad kriviek PFS a OS na základe typu porovnania. Pre intervenciu CEM + PBC a komparátor PBC sú krivky PFS a OS založené na priamych údajoch zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2, s následnou vhodnou extrapoláciou. Pre ostatné komparátory sú krivky odvodené na základe nepriamych porovnaní prostredníctvom NMA. Čas TTD je modelovaný odlišne podľa typu liečby. Pre imunoterapie CEM + PBC, ATZ, PEM a PEM + PBC je TTD odvodené z krivky PFS (t. j. pacienti zotrávajú na liečbe do progresie ochorenia), zatiaľ čo pre rameno PBC sú použité priame údaje o TTD zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2.

V každom zdravotnom stave sú aplikované príslušné náklady a hodnoty kvality života (utility), pričom celkové náklady a prínosy sú kumulované naprieč cyklami modelu. Hodnoty utilít pre jednotlivé zdravotné stavy boli odvodené zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2, pričom boli získané prostredníctvom dotazníka EORTC QLQ-C30 a následne mapované na EQ-5D-3L [1]. Disutility spojené s výskytom AE stupňa ≥ 3 boli prevzaté z publikovaných NICE hodnotení [67, 68, 69, 70]. Náklady na lieky a ich podanie vychádzajú zo ZKL a príslušných úhrad zdravotných poisťovní [71] či z iných doplňujúcich údajov DR. Náklady na jednotlivé zdravotné stavy a manažment liečby pred a po progresii ochorenia boli odvodené z Pharm-In prieskumu [36]. Náklady na AE boli stanovené na základe údajov z účtu poistenca SR podľa príslušných MKCH kódov, osobitne pre hospitalizácie (stupeň ≥ 3) a ambulantné výkony (stupeň 1–2) [72].

Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac (30,4375 dní), pričom v modeloch sa používa korekcia na polovicu cyklu pri prínosoch.

Obrázok 29: Grafické znázornenie štruktúry PSM modelov predložených DR



PFS – pred progresiou ochorenia, prežívanie bez progresie; OS – celkové prežívanie; $S(t)$ – funkcia prežívania; t – čas
Zdroj: [1]

V modeloch bola zvolená perspektíva platcu, časový horizont 30 rokov (celoživotný) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložený typ FEM modelov a komparátory PBC, ATZ, PEM a PEM + PBC a ich začlenenie do FEM1, FEM2 a FEM3 podľa histologického podtypu a expresie PD-L1, v súlade s IO na Slovensku. Zároveň akceptujeme časový horizont 30 rokov, perspektívu platcu, dĺžku cyklu 1 mesiac (30,4375 dní) a zapracovanie korekcie na polovicu cyklu pre prínosy.

Akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu pre náklady. V prípade podávania intervencie (CEM + PBC alebo komparátorov) uvedené nastavenie považujeme za metodologicky správnejšie, nakoľko ide o jednorazové podanie, na začiatku cyklu, a počet pacientov, ktorým bola liečba podaná tak nie je potrebné upravovať. V prípade aplikovania korekcie na polovicu cyklu by mohli byť modelované náklady pre menej pacientov v porovnaní s očakávanou klinickou praxou.

Akceptujeme použitie diskontácie 5 % pre náklady aj prínosy, nakoľko je v súlade so slovenskou legislatívou. Zároveň upozorňujeme na odlišnú metodiku výpočtu diskontného faktora pre prínosy aj náklady vo FEM1, FEM2 a FEM3. DR uplatnil diskontovanie tak, že prvý rok nie je diskontovaný a časový exponent je posunutý o 1 rok. Následné diskontovanie je aplikované na mesačnej báze, čo vedie k nesprávnemu časovému ukotveniu diskontu v prvom roku a jeho postupnému znižovaniu každý cyklus (t. j. mesačne). Tento prístup sa metodicky odlišuje od štandardného ročného diskontovania podľa celých rokov. Nastavenie však akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok v CUA a CMA analýzach.

Akceptujeme použitie CUA analýzy pre komparátor PBC a CMA analýz pre komparátory ATZ, PEM a PEM + PBC vo FEM1, FEM2 a FEM3. V prípade CMA analýz však v modeloch FEM1, FEM2 a FEM3 neboli nastavené QALYs¹⁰ a LY¹¹ na rovnakú hodnotu ako pri intervencii CEM + PBC. V rámci zachovania metodologickej správnosti sme preto CMA analýzy upravili, konkrétne sme nastavili modelovanie PFS a OS komparátorov ATZ, PEM a PEM + PBC podľa kriviek PFS a OS intervencie CEM + PBC vo FEM1, FEM2 a FEM3. Uvedené zmeny nemali veľký vplyv na výsledok CMA analýz, preto ich neuvádzame.

Zároveň, DR uvádza pre všetky FEM modely pre komparátory ATZ, PEM a PEM + PBC ako základný scenár CMA analýzu, avšak vo FEM2 nebola CMA analýza v modeli aktivovaná. Z tohto dôvodu sme vykonali úpravu modelu spočívajúcu v aktivácii CMA analýzy vo FEM2, aby bol model v súlade so základným scenárom deklarovaným DR a predloženým FER.

5.1.2 Populácia

Akceptujeme zastúpenie žien v predložených FEM1, FEM2 a FEM3, pričom pozorujeme rozdiely v podieloch žien v modeloch vychádzajúcich zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2 [1] oproti epidemiologickým údajom zo Slovenska [66] (viď Kapitola 4.5.1). Neočakávame veľký vplyv tohto nastavenia na výsledok.

Akceptujeme ostatné predložené nastavenia DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.3 Klinická účinnosť

Zdroje dát

Akceptujeme zdroj priamych klinických dát použitý vo FEM1, FEM2 a FEM3 aj keď DR v modeloch vychádza z výsledkov klinickej štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2, s dátumom zberu dát (DCO) 14. júna 2022, pri mediáne sledovania 28,4 mesiaca. Identifikovali sme, že sú dostupné novšie výsledky s DCO 27. februára 2025 a mediánom sledovania 60,9 mesiaca. Novšie výsledky však preukazujú konzistentný prínos liečby CEM + PBC oproti PLA + PBC z hľadiska OS aj PFS, pričom odhady HR a mediány OS a PFS sú porovnateľné s výsledkami z DCO jún 2022 (viď Kapitola 4.2). Použitie dát z DCO 14. jún 2022 akceptujeme, keďže predpokladáme, že jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

¹⁰ Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-adjusted Life Year)

¹¹ Dĺžka života v rokoch (z angl. life years)

Celkové prežívanie

Akceptujeme predložené nastavenie DR vo FEM1, FEM2 a FEM3. Nezistili sme v nich nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Prežívanie bez progresie

Akceptujeme predložené nastavenie DR vo FEM1, FEM2 a FEM3. Nezistili sme v nich nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu (z angl. treatment waning effect)

Neakceptujeme nastavenie vyprchania účinku liečby (tzv. treatment waning) použité DR vo FEM1, FEM2 a FEM3. DR v základnom scenári predpokladá náhle vyprchanie účinku liečby v 60. mesiaci (t. j. začiatok aj koniec vyprchania účinku nastavený na 60 mesiacov) samostatne pre OS aj PFS. Tento prístup nepovažujeme za metodicky vhodný, keďže predpokladá okamžitú stratu relatívneho účinku liečby bez prechodného obdobia znižovania, čo nie je v súlade s dostupnými dlhodobými klinickými údajmi. Namiesto toho sme nastavili postupné vyprchanie účinku liečby v intervale od 36. do 60. mesiaca pre OS aj PFS. Toto nastavenie je podporené dlhodobými výsledkami štúdie EMPOWER-Lung 3 (DCO 27. február 2025) [53, 54], ktoré naznačujú pretrvávanie prínosu liečby približne do 36 mesiacov a následne postupné znižovanie účinku v nasledujúcom období ako zobrazujú Obrázok 9 a Obrázok 16. Konkrétne nastavenie intervalu úplného vyprchania účinku je neisté. Kvôli limitovanému vplyvu na porovnanie voči PEM + PBC vo FEM3, z ktorého vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada však nepovažujeme toto nastavenie za zdroj neistoty hodnotenia nákladovej efektívnosti. Naše nastavenie je v súlade s rozhodnutím komisie NICE, ktorá aplikovala postupné vyprchanie účinku liečby v intervale 36 až 60 mesiacov pre OS aj PFS [60 (str. 73)]. Táto úprava má za následok zmenu inkrementálnych nákladov -257 € voči PEM + PBC v CMA analýze¹² vo FEM3.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme nastavenie DR týkajúce sa modelovania klinickej bezpečnosti. DR do modelu zahrnul AE ≥ 3 stupňa s incidenciou $> 5\%$ naprieč liečebnými ramenami, pričom pravdepodobnosti AE sú čerpané z rôznych zdrojov a populácií (ITT a histologické podskupiny zo štúdie EMPOWER-Lung 3; a odpovedajúce podskupiny zo štúdií KEYNOTE 042/189/407 a Impower110 pre komparátory). Vo viacerých prípadoch sú medzi ramenami porovnávané rozdielne typy AE, vo FEM1 je to TEAE voči TRAE a vo FEM2 a FEM3 sa porovnávajú TEAE voči AE akejkoľvek príčiny (z angl. all-cause). Takýto postup je metodicky menej konzistentný a môže znižovať porovnateľnosť bezpečnostných vstupov medzi ramenami, avšak neočakávame významný vplyv na výsledok a nastavenie akceptujeme.

K použitým disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.1.5 a k nákladom za AE v časti 5.1.6.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR ohľadom modelovania kvality života. Hodnoty utilít v modeloch boli odvodené z klinickej štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2, kde sa kvalita života merala pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30 a následne mapovala na EQ-5D-3L pomocou algoritmu Longworth et al. (2014) [73] s použitím britského tarifu [74]. Analýza utilít bola vykonaná pre celú ITT populáciu, nie pre podskupinu s PD-L1 $\geq 1\%$, ktorá je predmetom hodnotenia, čo znižuje priamu prenositeľnosť výsledkov na hodnotenú podskupinu pacientov. Mapovanie z ochorenia špecifického dotazníka na EQ-5D-3L predstavuje dodatočný zdroj neistoty, čo explicitne uviedla aj EAG, ktorá konštatovala, že použitie mapovacích algoritmov zvyšuje neistotu odhadov kvality života pre jednotlivé zdravotné stavy.

¹² Zapracovanie zmeny bolo vykonané primárne pre účely validácie CUA analýzy; vzhľadom na predpoklad ekvivalentnej účinnosti v CMA analýze táto zmena má len minimálny vplyv na inkrementálne náklady v CMA.

Utility boli modelované podľa zdravotného stavu (PFS, PD), bez ohľadu na podanú liečbu a bez zohľadnenia rozdielov podľa PD-L1 statusu pacientov v rámci daných zdravotných stavov [58 (str. 145, 346)]. Neistota je zvýšená aj tým, že dotazníky kvality života boli podľa protokolu štúdie [59 (str. 278)] zbierané primárne do času ukončenia liečby alebo progresie, pričom po progresii boli zaznamenané len pri konečnej návšteve jednorazovo a nie systematicky počas dlhodobého sledovania, čo môže viesť k nedostatočnému zachyteniu zhoršovania kvality života v PD stave. Model tým pádom predpokladá konštantnú utilitu pre stav PD zaznamenanú tesne po progresii, bez zohľadnenia ďalšieho zhoršovania zdravotného stavu v čase alebo blízkosti smrti, ako napríklad v hodnotení lieku Tecentriq NIHO č 26B a NIHO 26C [76, 75], čo nepovažujeme za plne klinicky realistické a čo môže viesť k nadhodnoteniu QALY intervencie.

Dodatočnú neistotu predstavuje aj skutočnosť, že alternatívne zdroje utilít (utility z NICE hodnotenia TA584, utility Nafees et al. 2008 a utility Chouaid et al. 2013) uvedené DR [1] poskytujú výrazne odlišné hodnoty utilít najmä v prípade PD, pričom ich použitie má významný vplyv na výsledky QALY a ICUR v CUA analýze pre komparátor PBC vo FEM1, FEM2 a FEM3. Model tiež nezohľadňuje potenciálne rozdiely v utilitách medzi relevantnými podskupinami pacientov podľa histologického podtypu alebo expresie PD-L1.

Celkovo považujeme použité utility za výrazne neisté, najmä v dôsledku mapovania, obmedzeného zberu dát po PD a variability dostupných zdrojov utilít, čo môže mať významný vplyv na výsledky CUA analýzy. Akceptujeme však použitie utilít priamo z klinickej štúdie Empower-Lung3, časti 2, keďže pri CMA analýze, voči ktorej vychádza návrh nákladovo efektívnej úhrady, nemajú hodnoty utilít vplyv na výsledok. Neistota z nastavenia však pretrváva, keďže odlišné modelovanie utilít v CUA by mohlo viesť k situácii, v ktorej by návrh úhrady vychádzal z porovnania s PBC, avšak vzhľadom na to, že výsledky v nastavení NIHO zostávajú dostatočne pod prahovou hodnotou, nepovažujeme túto neistotu za výraznú.

Akceptujeme použitie disutilít pre vybrané typy AE stupňa ≥ 3 s incidenciou $> 5\%$, konkrétne anémiu, únavu, neutropéniu a trombocytopeniu. Preferovaným prístupom je odvodenie disutilít priamo z klinickej štúdie, avšak v štúdií EMPOWER-Lung 3, časti 2 neboli disutility pre jednotlivé typy AE kvantifikované, a preto DR použil hodnoty z NICE hodnotení z viacerých publikovaných zdrojov [1, 58 (str. 350)]. Použitie disutilít z externých zdrojov predstavuje zdroj neistoty, pričom jednotlivé publikácie uvádzajú mierne odlišné hodnoty poklesu utility. Zároveň DR použil rôzne zdroje pre disutility, nie jednotný. Disutility boli v modeli aplikované ako jednorazový pokles utility, čo implicitne predpokladá krátkodobý a plne reverzibilný vplyv nežiaducich udalostí na kvalitu života. Tento zjednodušený prístup nemusí plne reflektovať reálny priebeh nežiaducich udalostí, ktoré môžu mať dlhobejší alebo kumulatívny negatívny vplyv na kvalitu života pacientov. EAG vyjadrila určité obavy týkajúce sa týchto zdrojov a spôsobu zapracovania disutility, avšak celkový prístup považovala za metodicky prijateľný a vhodný pre účely modelovania s malým dopadom na výsledky, s čím súhlasila aj NICE komisia [58 (str. 346)]. Vzhľadom na obmedzený vplyv disutilít na výsledky nákladovej efektívnosti v CUA analýze pre komparátor PBC vo FEM1, FEM2 a FEM3, ako aj konzistentnosť s predchádzajúcimi NICE hodnoteniami v indikácii NSCLC, považujeme zvolené nastavenie za metodicky primerané a akceptujeme ho.

5.1.6 Náklady

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

Akceptujeme modelovanie TTD pre CEM + PBC prostredníctvom kriviek PFS z ramena CEM + PBC vo FEM1, FEM2 a FEM3. Uvedený prístup DR však nezodpovedá priebehu liečby v klinickej štúdií EMPOWER-Lung 3, časti 2, kde mohli pacienti liečení CEM + PBC pokračovať v liečbe aj po progresii ochorenia, čo viedlo k dlhšiemu reálnemu TTD a potenciálne vyšším nákladom liečby. Zároveň tento rozdiel mohol viesť k nadhodnoteniu klinického prínosu CEM najmä v OS.

Na druhej strane, slovenská klinická prax je viazaná na IO podľa SPC, podľa ktorých sa CEM podáva len do progresie ochorenia. Modelovanie TTD na základe PFS (t.j. TTD=PFS) tak lepšie reflektuje reálne trvanie liečby v podmienkach Slovenskej republiky a vedie k realistickému odhadu nákladov.

DR bol vo výzve na opravu č. 1 požiadavý modelovať TTD podľa KM dát, avšak zotrval pri prístupe TTD = PFS. Tento nesúlad uvádzame, pričom na základe dostupných KM dát možno predpoklad TTD = PFS v modeli FEM3, z ktorého

vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada považovať za skôr konzervatívne nastavenie DR a neočakávame významný vplyv na výsledky.

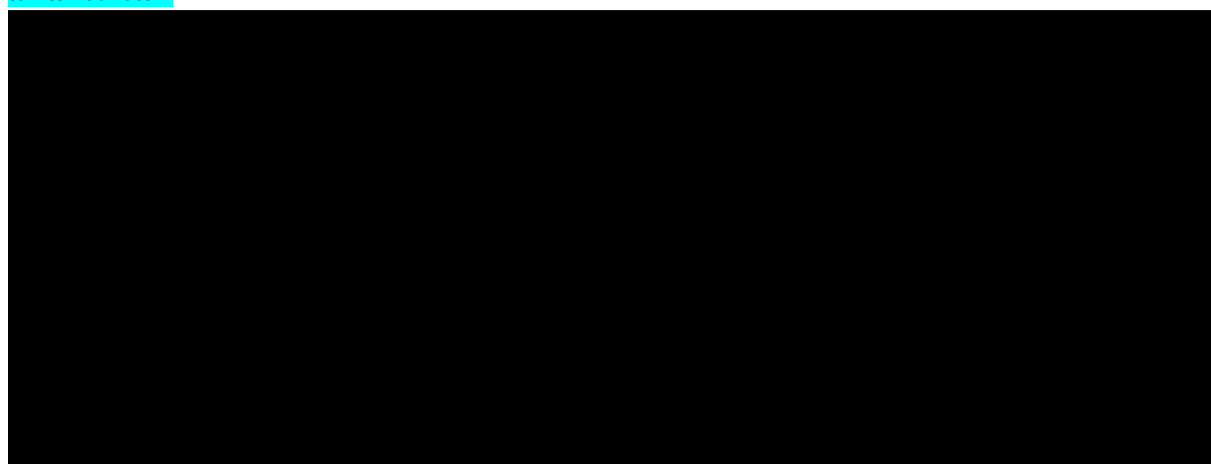
Akceptujeme prístup DR, v ktorom sú TTD pre komparátory ATZ, PEM v modeli FEM1 a PEM + PBC v modeli FEM2 modelované prostredníctvom PFS (t.j. $TTD=PFS$) na základe CEM + PBC. V prípade CMA analýz je teda TTD komparátorov odvodené z kriviek PFS CEM. Aby sme zistili, či je tento predpoklad vhodný, analyzovali sme pomer TTD/PFS jednotlivých komparátorov na základe interne dostupných priamych KM dát z predchádzajúcich hodnotení NIHO č. 26B a č. 75 [76, 77]. Tieto pomery sa pohybovali približne okolo hodnoty 1, čo naznačuje, že ukončenie liečby v týchto ramenách približne korešponduje s progresiou ochorenia. Na základe toho považujeme aproximáciu $TTD = PFS$ v týchto modeloch a pri CMA analýzach použitie PFS CEM za akceptovateľné.

Neakceptujeme prístup DR, v ktorom je TTD modelovaný prostredníctvom PFS (t.j. $TTD=PFS$) na základe CEM + PBC pre komparátor PEM + PBC v podskupine: neskvamózny histologický podtyp v modeli FEM3. Analýza interne dostupných KM dát pre komparátor PEM + PBC z NIHO hodnotenia č. 56 [26] ukázala, že pomer TTD/PFS sa v tomto prípade značne odlišuje od hodnoty 1 v rôznych časových bodoch, čím vykazuje variabilitu. TTD v prípade PEM + PBC malo pomery TTD/PFS menšie ako 1, čo značí, že pacienti v tomto prípade mohli ukončovať liečbu často ešte skôr ako dosiahli progresiu ochorenia. Z toho vyplýva, že TTD nie je adekvátne reprezentované samotnou krivkou PFS a v prípade prístupu $TTD=PFS$ (v CMA analýze PFS CEM) by tak dochádzalo k výraznému nadhodnocovaniu nákladov PEM + PBC voči intervencii. Z tohto dôvodu sme pristúpili k metodickej úprave modelovania TTD. Interne dostupné dáta pre TTD a PFS pre PEM + PBC (pôvodne dostupné v týždenných cykloch) boli najprv použité na výpočet pomerov TTD/PFS pre jednotlivé časové body, ktoré reflektujú rozdiel medzi trvaním liečby a PFS v čase. Následne boli tieto pomery transformované na mesačné cykly modelu. Tieto časovo špecifické pomery sme následne aplikovali na modelované TTD pre CEM (pôvodne odvodené z PFS), čím sme upravili jeho priebeh tak, aby lepšie odrážal empiricky pozorované vzťahy medzi TTD a PFS (Obrázok 30).

DR síce poskytol aj alternatívnu možnosť modelovania TTD prostredníctvom aplikovania odhadnutého pomeru HR na krivky PFS, pričom HR bol odvodený z mediánových hodnôt za predpokladu exponenciálneho rozdelenia (zo štúdií KEYNOTE-189 a KEYNOTE-407), tento prístup je však zaťažený významnými metodickými obmedzeniami. Predovšetkým ide o predpoklad DR, že rovnaké HR bude platiť pre rôzne populácie medzi štúdiami EMPOWER-Lung 3, časť 2 a KEYNOTE 189/407 a zachovanie proporcionality hazardov.

Z uvedených dôvodov považujeme tento prístup za menej vhodný v porovnaní s nami použitým postupom založeným na priamych KM dátach. Nastavenie NIHO je však rovnako limitované, keďže TTD nie je adjustované na rozdiely medzi populáciami jednotlivých štúdií; napriek tomu považujeme časové zohľadnenie empirického vzťahu medzi TTD a PFS za vhodnejší prístup. Táto zmena mení inkrementálne náklady PEM + PBC v CMA analýze FEM3 o ██████████ € oproti základnému scenáru DR.

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



V nastavení DR je $TTD = PFS$ a červená plná čiara zároveň reprezentuje modelované TTD v DR nastavení
Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM3 a interných údajov

Náklady na intervenciu a komparátory

Akceptujeme spôsob výpočtu jednotkových nákladov. DR počíta náklady na lieky na 1 liečebný cyklus (1 mesiac) podľa priemernej hmotnosti pacientov alebo podľa priemernej plochy tela BSA (m²) pre podskupiny pacientov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s SPC aj klinickou praxou. Ako nedostatok modelu vnímame, že model nepracuje s log-normálnym rozdelením hmotnosti a plochy tela podľa rozdelenia vo všeobecnej populácii (popríklad zo štúdie), ale s priemernými hodnotami. Predpokladáme však, že zapracovanie tejto zmeny by malo len minimálny vplyv na výsledok modelovania. Rovnako ako nedostatok vnímame zjednodušené zapracovanie jednotkových nákladov na manažment nežiaducich udalostí, ktoré boli modelované ako jednorazové náklady získané z kvalitatívneho prieskumu Pharm-In na onkologických pracoviskách a následne aplikované podľa ich percentuálneho výskytu na základe štúdie Empower-Lung 3, časti 2. Tento prístup nemusí plne zachytávať skutočné náklady v prípade AE s dlhším trvaním alebo vyžadujúcich opakovanú liečbu. Vzhľadom na očakávané obmedzený vplyv tohto zjednodušenia na výsledky nákladovej efektívnosti považujeme zvolené nastavenie za primerané a akceptujeme ho.

Neakceptujeme úhradu ATZ pre 1. podskupinu (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %) pacientov v prvej línii liečby vo FEM1. DR použil náklady na úhradu ATZ 3 496,40 € podľa v tom čase platného ZKL 9/2025. MZ SR má uzatvorenú MEA zmluvu č. 785/2023, podľa ktorej sme upravili náklady pre ATZ na ■■■ €. Táto zmena mení inkrementálne náklady voči ATZ v CMA o ■■■ € vo FEM1 oproti základnému scenáru DR.

Neakceptujeme úhradu PEM pre 1. podskupinu (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %) pacientov vo FEM1. DR použil náklady na úhradu PEM 2 626,55 € podľa v tom čase platného ZKL 9/2025. MZ SR má uzatvorenú MEA zmluvu č. 819/2022, podľa ktorej sme upravili náklady pre PEM na ■■■ €. Táto samotná zmena mení inkrementálne náklady voči PEM v CMA o ■■■ € vo FEM1 oproti základnému scenáru DR.

Neakceptujeme úhradu PEM pre kombináciu PEM + PBC pre 2. podskupinu (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %) pacientov vo FEM2. DR použil náklady na úhradu PEM 2 626,55 € podľa ZKL 9/2025. MZ SR má uzatvorenú MEA zmluvu č. 679/2025, podľa ktorej sme upravili náklady podľa danej indikácie na ■■■ €. Táto zmena mení inkrementálne náklady voči PEM v CMA o ■■■ € vo FEM2 oproti deklarovanému základnému scenáru DR.

Neakceptujeme úhradu PEM pre kombináciu PEM + PBC pre 3. podskupinu (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %) pacientov vo FEM3. DR použil náklady na úhradu PEM 2 626,55 € podľa ZKL 9/2025. Náklady sme upravili podľa MEA zmluvy MZ SR č. 819/2022, podľa danej indikácie na ■■■ €. Zmena samotná mení inkrementálne náklady voči PEM v CMA o ■■■ € vo FEM3 oproti základnému scenáru DR.

Akceptujeme s neistotou percentuálny podiel pacientov pokračujúcich v udržiavacej liečbe PEME ■■■ v kombinácii s imunoterapiou (cykly 4–24), ako aj pre udržiavaciu liečbu do progresie ochorenia (cykly 25 – progresia) v 3. podskupine (FEM3; neskvamózny histologický podtyp, PD-L1 1–49 %) pri výpočte nákladov na liečbu. Uvedený parameter má priamy dopad na odhad celkových nákladov, keďže ovplyvňuje náklady na liečbu ako intervencie tak komparátorov (PBC, ATZ, PEM a PEM + PBC).

Tento podiel bol stanovený na základe dát z ITT populácie a v modeli je aplikovaný jednotne vo FEM1 (akýkoľvek histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 \geq 50 %) a FEM3 (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49 %), hoci udržiavacia liečba PEME je klinicky relevantná najmä pre neskvamózny histologický podtyp. Vzhľadom na absenciu detailných dát na úrovni jednotlivých podskupín (ako uviedol DR v žiadosti o súčinnosť č. 2) považujeme zvolený prístup za primeraný, avšak existuje neistota, že skutočný podiel pacientov predovšetkým u neskvamózneho histologického podtypu sa môže v klinickej praxi líšiť. Vo FEM2, pre 2. podskupinu (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49 %) je podiel pacientov nastavený na ■■■, čo považujeme za metodicky vhodné a akceptujeme.

Náklady na následnú liečbu

Neakceptujeme úhradu ATZ pre následnú liečbu vo FEM1, FEM2 a FEM3 podľa vstupov DR. DR použil náklady na ATZ vo výške 3 496,40 € podľa ZKL 9/2025, pričom v podmienkach Slovenskej republiky má Ministerstvo

kvalitatívnom prieskume Pharm-In realizovanom na onkologických pracoviskách [1]. Zmena týchto nákladov (napr. ich zdvojnásobenie) má výrazný vplyv na výsledky nákladovej efektívnosti v CUA aj CMA analýzach vo FEM1, FEM2 a FEM3, čo poukazuje na vysokú citlivosť modelu na tento parameter a zvyšuje význam jeho spoľahlivého odhadu. Proces zberu a spracovania dát z kvalitatívneho prieskumu Pharm-In je popísaný v DR poskytnutej neverejnej publikácii a [REDACTED]

[REDACTED]. Tento prístup nemusí plne odrážať reálne využívanie zdravotnej starostlivosti v populácii pacientov a predstavuje zdroj neistoty, najmä vzhľadom na citlivosť modelu na tento parameter [78 (str. 7)]. Zároveň evidujeme naprieč viacerými hodnoteniami a žiadosťami významnú variabilitu v odhadoch týchto nákladov, pričom sa jednotlivé hodnoty môžu výrazne odlišovať bez zjavne zásadných metodických rozdielov pri ich získavaní. Táto nekonzistentnosť odráža limitácie expertných odhadov, ktoré nedokážu plne zachytiť variabilitu klinickej praxe na Slovensku. Preferovaným prístupom by bolo získavanie týchto údajov zo štatistických zdrojov napr. NCZI dát pre konkrétnu hodnotenú podskupinu pacientov, avšak k týmto údajom NIHO nemá bežne prístup.

Modelovanie nákladov na zdravotné stavy sme preto upravili v súlade s hodnotením NIHO č. 192 [79], kde boli použité priemerné hodnoty odvodené z viacerých predchádzajúcich hodnotení NIHO (č. 26A, 26B, 26C, 35A, 56 a 75) pre relevantnú indikáciu NSCLC. Použité modelované náklady [REDACTED] ako uvádza Tabuľka 11. Tieto hodnoty považujeme za realistickejšie a prístup za metodicky vhodnejší, keďže vychádza z viacerých odhadov nákladov a je v súlade s predchádzajúcou rozhodovacou praxou NIHO. Zároveň si uvedomujeme, že uvedené hodnotenia predstavujú staršie zdroje a priemerné náklady nemusia plne reflektovať aktuálnu klinickú prax, čo predstavuje pretrvávajúci zdroj neistoty. Vzhľadom na absenciu spoľahlivých a validovaných údajov, najmä aktuálnych dát z NCZI, považujeme tento prístup za najviac odôvodnený. Kvôli limitovanému vplyvu na porovnanie voči PEM + PBC vo FEM3, z ktorého vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada však nepovažujeme toto nastavenie za zdroj neistoty hodnotenia nákladovej efektívnosti. Táto zmena mení inkrementálne náklady v CMA analýze o +8 € pre komparátor PEM + PBC vo FEM3 oproti základnému scenáru DR.

Tabuľka 11: Odhadované priemerné mesačné náklady na manažment zdravotnej starostlivosti u pacienta pred a po progresii ochorenia podľa DR a NIHO

	Liečba	Model	Mesačné náklady pred progresiou ochorenia	Mesačné náklady po progresii ochorenia
Pôvodné nastavenie DR	CEM + PBC	FEM1, FEM 2, FEM3	■	■
	PBC	FEM1, FEM 2, FEM3	■	■
	PEM	FEM1	■	■
	ATZ	FEM1	■	■
	PEM + PBC	FEM 2, FEM3	■	■
NIHO nastavenie*	CEM + PBC, PBC, ATZ, PEM a PEM + PBC	FEM1, FEM 2, FEM3	336,00 €	653,00 €

*Podľa NIHO hodnotení č. 26A, 26B, 26C, 35A, 56 a 75 v indikácii NSCLC

Zdroj: [1, 36, 79]

Stopping rule

Akceptujeme spôsob modelovania ukončenia liečby (tzv. stopping rule) pre CEM vo forme maximálnej dĺžky liečby 24 mesiacov, avšak s výhradou. V protokole štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2 bola liečba CEM limitovaná na maximálne 108 týždňov, t.j. 36 cyklov podávaných každé 3 týždne čo zodpovedá približne 24,84 mesiaca. Predložený model používa mesačné cykly a neumožňuje implementovať necelý počet cyklov ani stopping rule definované počtom 21-dňových dávok, pričom náklady sa generujú jednorazovo na začiatku každého cyklu. Z tohto dôvodu nie je možné protokolové stopping rule premietnuť do modelu úplne presne.

Použitie 24-mesačného limitu vedie k mierne kratšiemu maximálnemu trvaniu liečby oproti protokolu (24,0 vs. 24,84 mesiaca podľa EMPOWER-Lung 3, časti 2). Tento rozdiel mohol viesť k podhodnoteniu nákladov na CEM a tým k istému zvýhodneniu intervencie v modeli, keďže model týmto prístupom nereflektuje presne priebeh liečby v klinickej štúdii, kde expozícia liečbe (z dôvodu dávkovania Q3W, možných odkladov dávok a novej liečbe po progresii ochorenia) mohla presiahnuť 24 mesiacov. Z toho vyplýva neistota, že celkové náklady na liečbu mohli byť v realite vyššie. Kvôli limitovanému vplyvu na porovnanie voči PEM + PBC vo FEM3, z ktorého vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada však nepovažujeme toto nastavenie za zdroj neistoty hodnotenia nákladovej efektívnosti.

Zároveň považujeme za relevantné spomenúť, že v slovenskom kontexte v IO nie je stopping rule (maximálna dĺžka liečby) pri imunoterapiách jednotne definované. V niektorých prípadoch, napr. pembrolizumab v indikácii b) vo FEM1 pre monoterapiu PEM a v indikácii f) FEM3 pre kombináciu s PEM + PBC, je stanovené ako maximálna dĺžka liečby 24 mesiacov, zatiaľ čo v iných prípadoch, napr. pembrolizumab v kombinácii PEM + PBC v indikácii h) vo FEM3, je definované počtom cyklov, konkrétne maximálne 35 cyklov liečby. Pre navrhovanú indikáciu CEM je podmienka úhrady v DR navrhovanom IO formulovaná ako maximálna dĺžka liečby 24 mesiacov, čo odpovedá modelovaniu stopping rule v modeloch. Vzhľadom na relatívne malý rozdiel trvania liečby ($\approx 0,84$ mesiaca) a na relatívne malý dopad na výsledky nákladovej efektívnosti považujeme použitie 24-mesačného stopping rule v modeloch FEM1, FEM2 a FEM3 za akceptovateľné, avšak s výhradou, že nejde o úplne presné zobrazenie protokolového limitu 108 týždňov/t.j.36 dávok zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné, FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, avšak identifikovali sme v ňom niekoľko nedostatkov. Vo FER sa nachádzajú nevýznamné formálne a štrukturálne nezrovnalosti, a to konkrétne:

- V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme identifikovali nejasnosť týkajúcu sa typu použitých utilít a metodiky ich odvodenia, konkrétne nebolo jednoznačné, či boli utility mapované na EQ-5D-3L alebo EQ-5D-5L. Nejasnosť vznikla z dôvodu nekonzistentného uvádzania informácií vo FER, kde boli v rôznych častiach dokumentu a následne v modeloch FEM1, FEM2 a FEM3 uvádzané oba typy utilít (EQ-5D-3L aj EQ-5D-5L). DR túto nejasnosť vysvetlil a potvrdil, že model využíva utility EQ-5D-3L, ktoré boli odvodené mapovaním z dotazníka EORTC QLQ-C30 pomocou algoritmu Longworth et al. (2014) s použitím britského tarifu. Uvedené spresnenie považujeme za dostatočné a bez vplyvu na výsledky hodnotenia.
- Komparátor PBC nie je vo FER uvedený medzi relevantnými komparátormi v podkapitole 3.9 Relevantné komparátory, hoci je zahrnutý ako komparátor vo všetkých FEM1, FEM2, FEM3 modeloch a opisovaný v podkapitole 5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti v rámci CUA analýz.
- Výsledky účinnosti (mortalita, morbidita) z NMA analýzy boli vo FER uvedené v kapitole pre nákladovú efektívnosť (5.2 Metodika a vstupy farmakoeconomickej analýzy), namiesto kapitoly pre klinickú účinnosť a bezpečnosť (4.3 Výsledky účinnosti). Tieto nedostatky nemajú vplyv na výsledky hodnotenia.

Fungovanie FEM

DR predložil FEM1, FEM2 a FEM3 pripravené v prostredí Excel, pričom výpočty prebiehajú priamo v modeli vrátane využitia makier pri zmene nastavení a vlastných funkcií vo výpočte. Zmeny v nastaveniach modelu sa prejavujú bezprostredne a výsledky sú prepočítané dostatočne rýchlo. Model považujeme za dizajnovane prehľadný a používateľsky zrozumiteľný. Nižšie uvádzame identifikované nedostatky.

- Model FEM2 (na rozdiel od FEM1 a FEM3) nebol plne nastavený podľa základného scenára DR, keďže pre komparátor PEM + PBC nebol štandardne aktivovaný režim CMA analýzy ako DR uvádza vo FER. Bez úpravy nastavenia model automaticky generoval výsledky CUA analýzy, a preto bolo potrebné manuálne zapnúť režim CMA, aby zodpovedal deklarovanému základnému scenáru DR. V modeloch FEM1 a FEM3 boli CMA analýzy pre komparátory ATZ, PEM a PEM + PBC zapnuté, ako bolo DR deklarované.

- CMA analýzy v modeloch FEM1, FEM2 a FEM3 neboli pôvodne metodicky nastavené správne, pretože výsledky vykazovali rozdiely v QALY a LY medzi intervenciou (CEM + PBC) a komparátormi (ATZ, PEM a PEM + PBC). DR síce modeloval PFS a OS pre komparátory na základe PFS a OS intervencie CEM + PBC, avšak vychádzal z PFS, OS pre CEM + PBC odvodeného pomocou makra ešte pred úpravami modelov na základe NMA analýzy (t. j. nepriamo). Následne bol v rámci výzvy na opravu č. 1 požiadajú o použitie priamych KM dát pre PFS aj OS pre rameno CEM + PBC, ktoré prezentuje ako základný scenár. Keďže QALY a LY nie sú medzi ramenami rovnaké, predpokladáme, že PFS a OS neboli modelované konzistentne, čo môže naznačovať nesúlad v zdrojových dátach a to s neúplným zosúladením pôvodného prístupu s priamymi KM dátami. Tento nesúlad mohol viesť k pozorovaným rozdielom, ktoré neboli po výzve na opravu č. 1 zapracované. Keďže v rámci CMA má platiť predpoklad rovnakých klinických výsledkov, analýzu sme upravili tak, že sme pre všetky komparátory nastavili identické priebehy PFS a OS ako pre CEM + PBC viď podkapitola 5.1.1.

Neidentifikovali sme ďalšie závažnejšie problémy vo fungovaní modelu ani vo FER.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR predložil prostredníctvom troch modelov rozdelených na základe histologického podtypu NSCLC a expresie PD-L1, ako podrobnejšie opisuje Podkapitola 5.1.1. DR vykonal CUA analýzy vo FEM1, FEM2 a FEM3 pre komparátor PBC, a CMA analýzy vo FEM1 pre komparátory ATZ a PEM, vo FEM2 pre PEM + PBC a vo FEM3 pre PEM + PBC na základe rozdelenia do jednotlivých podskupín. Za základný scenár DR považujeme výsledky podľa odpovede na výzvu na opravu č.1 z dňa 26.02.2026 (pričom v prípade FEM2 považujeme za základný scenár nastavenie CMA analýzy pre komparátor PEM + PBC, ako DR deklaruje vo FER) .

1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %), FEM1

Tabuľka 12: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v 1. podskupine (akýkoľvek histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 \geq 50 %) vo FEM1

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM	ATZ
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza	CMA analýza
Roky života (nediskontované)				
Pred progresiou ochorenia	■	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
QALY				
Pred progresiou ochorenia	■	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■	■
Strata QALY v dôsledku AE	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
Náklady (€)				
Pred progresiou – lieky a podanie	■	■	100 029	105 911
Pred progresiou – manažment ochorenia	■	■	3 608	3 608
Po progresii – lieky a podanie	■	■	725	725
Po progresii – manažment ochorenia	■	■	4 182	4 182

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM	ATZ
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza	CMA analýza
Náklady na AE	■	■	219	219
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■	1 849	1 849
Spolu	■	■	110 612	116 494
CEM + PBC vs. PBC, ATZ, PEM				
Inkrementálne QALY	-	■	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	-26 412 €	-32 295 €
ICUR (€/QALY)	-	59 170 €/QALY	-	-
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁴ pre CUA analýzu	-	72 043 €/QALY	-	-
Výsledné inkrementálne náklady (€) ¹⁵ pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti		-	-0,01 €	-0,01 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM1, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

2. podskupina (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), FEM2

Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v 2. podskupine (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM2

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
Roky života (nediskontované)			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Spolu	■	■	■
QALY			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Strata QALY v dôsledku AE*	■	■	■
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
Pred progresiou – lieky a podanie	■	■	83 543
Pred progresiou – manažment ochorenia	■	■	2 880
Po progresii – lieky a podanie	■	■	261
Po progresii – manažment ochorenia	■	■	3 909
Náklady na AE	■	■	48
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■	1 917
Spolu	■	■	92 557

¹⁴ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

¹⁵ Metodická príručka MZ SR ku vyhláske Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. uvádza, že pri použití CMA analýzy musia byť celkové náklady na intervenciu nižšie ako na komparátor.

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
CEM + PBC vs. PBC, PEM + PBC			
Inkrementálne QALY	-	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	-25 918 €
ICUR (€/QALY)	-	54 062 €/QALY	-
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁴ pre CUA analýzu	-	72 043 €/QALY	-
Výsledné inkrementálne náklady (€) ¹⁵ pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti	-	-	-0,01 €

* Výsledky sú uvedené na štyri desatinné miesta, aby boli viditeľné aj malé rozdiely

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM2, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

3.podskupina (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), FEM3

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v 3. podskupine (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM3

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
Roky života (nediskontované)			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Spolu	■	■	■
QALY			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Strata QALY v dôsledku AE	■	■	■
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
Pred progresiou – lieky a podanie	■	■	99 771
Pred progresiou – manažment ochorenia	■	■	3 698
Po progresii – lieky a podanie	■	■	630
Po progresii – manažment ochorenia	■	■	5 674
Náklady na AE	■	■	591
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■	1 830
Spolu	■	■	112 193
CEM + PBC vs. PBC, PEM + PBC			
Inkrementálne QALY	-	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	-30 154 €
ICUR (€/QALY)	-	52 048 €/QALY	-
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁴ pre CUA analýzu	-	72 043 €/QALY	-
Výsledné inkrementálne náklady (€) ¹⁵ pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti	-	-	-0,01 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM3, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu FEM3 pre 3. podskupinu pacientov (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1-49%) oproti základnému scenáru predloženého DR voči komparátoru PEM + PBC, voči ktorému bola stanovená nákladová efektívnosť intervencie CEM + PBC. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v CMA analýze v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženému DR.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Oprava CMA analýzy, t.j. nastavenie rovnakých QALY a LY medzi PEM + PBC a intervenciou CEM + PBC (zníženie inkrementálnych nákladov voči PEM + PBC o 0,5-tisíc €).
- Úprava nákladov na zdravotné stavy pred a po progresii ochorenia (zanedbateľný dopad na výsledok v CMA analýze pre komparátor PEM + PBC)
- Nastavenie začiatku treatment waning OS a PFS, t.j. na postupné znižovanie od 36-60 mesiacov (zanedbateľný dopad na výsledok v CMA² analýze pre komparátor PEM + PBC)

Ostatné úpravy (zoraďené podľa poradia v texte):

- Zapracovanie jednotkových nákladov pre komparátory PEM a ATZ podľa MEA zmlúv (zmena inkrementálnych nákladov voči PEM + PBC [redacted] €).
- Úprava modelovaného TTD pre komparátor PEM + CHT (zmena inkrementálnych nákladov voči PEM + PBC [redacted] €)

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nákladová efektívnosť liečby CEM + PBC bola posúdená v porovnaní s komparátorom PEM + PBC v rámci CMA analýzy vo FEM3.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje CEM v kombinácii s PBC voči PEM + PBC inkrementálne náklady vo výške [redacted] €.

Aby bol Libtayo (cemiplimab) nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % voči požadovanej výške úhrady zhodnej s maximálnou úhradou vo verejnej lekární vo výške 3 616 €.

Nižšie uvádzame výsledky v NIHO nastavení farmakoekonomických modelov FEM1, FEM2 a FEM3.

1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 ≥ 50 %), FEM1

Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v 1. podskupine (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 ≥ 50 %) vo FEM1

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM	ATZ
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza	CMA analýza
Roky života (nediskontované)				
Pred progresiou ochorenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Po progresii ochorenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY				
Pred progresiou ochorenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Po progresii ochorenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Strata QALY v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM	ATZ
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza	CMA analýza
Náklady (€)				
Pred progresiou – lieky a podanie	■	■	■	■
Pred progresiou – manažment ochorenia	■	■	■	■
Po progresii – lieky a podanie	■	■	■	■
Po progresii – manažment ochorenia	■	■	■	■
Náklady na AE	■	■	■	■
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
CEM + PBC vs. PBC, ATZ, PEM				
Inkrementálne QALY	-	■ QALY	0,00 QALY	0,00 QALY
Inkrementálne náklady (€)	-	■ €	■ €	■ €
ICUR (€/QALY)	-	■ €/QALY	-	-
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁶ pre CUA analýzu	-	72 043 €/QALY	-	-
Výsledné inkrementálne náklady (€) ¹⁷ pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti		-	-0,01 €	-0,01 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM1, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

2. podskupina (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), FEM2

Tabuľka 16: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v 2. podskupine (skvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM2

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
Roky života (nediskontované)			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Spolu	■	■	■
QALY			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Strata QALY v dôsledku AE*	■	■	■
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
Pred progresiou – lieky a podanie	■	■	■

¹⁶ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

¹⁷ Metodická príručka MZ SR ku vyhláske Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. uvádza, že pri použití CMA analýzy musia byť celkové náklady na intervenciu nižšie ako na komparátor.

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
Pred progresiou – manažment ochorenia	■	■	■
Po progresii – lieky a podanie	■	■	■
Po progresii – manažment ochorenia	■	■	■
Náklady na AE	■	■	■
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■	■
Spolu	■	■	■
CEM + PBC vs. PBC, PEM + PBC			
Inkrementálne QALY	-	■ QALY	■ QALY
Inkrementálne náklady (€)	-	■ €	■ €
ICUR (€/QALY)	-	■ €/QALY	-
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁴ pre CUA analýzu	-	72 043 €/QALY	-
Výsledné inkrementálne náklady (€) ¹⁵ pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti	-	-	-0,01 €

* Výsledky sú uvedené na štyri desatinné miesta, aby boli viditeľné aj malé rozdiely

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM2, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

3.podskupina (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %), FEM3

Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v 3. podskupine (neskvamózny histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %) vo FEM3

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
Roky života (nediskontované)			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Spolu	■	■	■
QALY			
Pred progresiou ochorenia	■	■	■
Po progresii ochorenia	■	■	■
Strata QALY v dôsledku AE	■	■	■
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
Pred progresiou – lieky a podanie	■	■	■
Pred progresiou – manažment ochorenia	■	■	■
Po progresii – lieky a podanie	■	■	■
Po progresii – manažment ochorenia	■	■	■
Náklady na AE	■	■	■
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■	■
Spolu	■	■	■

Výsledky	CEM + PBC	PBC	PEM + PBC
Typ analýzy		CUA analýza	CMA analýza
CEM + PBC vs. PBC, PEM + PBC			
Inkrementálne QALY	-	■ QALY	■ QALY
Inkrementálne náklady (€)	-	■ €	■
ICUR (€/QALY)	-	■ €/QALY	-
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁴ pre CUA analýzu	-	72 043 €/QALY	-
Výsledné inkrementálne náklady (€) ¹⁵ pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti	-	-	-0,01 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM3, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 18: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo-efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Najvýznamnejšie zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

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

- **Modelovanie TTD pre PEM + PBC na základe pomerov TTD/PFS odvodených z interne dostupných dát pre PEM + PBC aplikovaných na PFS CEM + PBC** predstavuje zdroj neistoty, keďže predpokladá porovnateľnosť populácií medzi štúdiami (najmä EMPOWER-Lung 3 a zdrojovými dátami pre komparátor), pričom tento predpoklad nemusí byť splnený a môže viesť k skresleniu odhadu trvania liečby.
- **Modelovanie kvality života na základe mapovania z EORTC QLQ-C30 na EQ-5D, použitia utilít z celej ITT populácie a obmedzeného zberu údajov po progresii**, ktoré boli zaznamenané len jednorazovo pri konečnej návšteve a nie systematicky počas dlhodobého sledovania môže viesť k nadhodnoteniu QALY (najmä v prípade CUA analýz), čo môže viesť k nedostatočnému zachyteniu zhoršovania kvality života v PD stave.
- **Percentuálne zastúpenie následnej liečby**, ktoré vychádza z kvalitatívneho prieskumu DR a nebolo ho možné nezávisle overiť, predstavuje zdroj neistoty najmä v prípade CUA analýz.
- **Podiel pacientov na udržiavacej liečbe PEME**, najmä vo FEM3, je odvodený z ITT populácie a aplikovaný za obmedzenej dostupnosti dát pre relevantné podskupiny.

- V modeloch FEM1, FEM2 a FEM3 sme identifikovali viacero ďalších neistôt, ktorých vplyv sa týka hlavne CUA analýz voči PBC. Z dôvodu, že v nastavení NIHO sú výsledky CUA dostatočne pod prahovou hodnotou a maximálna nákladovo efektívna úhrada vychádza z porovnania FEM3 z CMA analýzy, tieto neistoty nepovažujeme za významné pre neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti a v tejto časti ich ďalej neuvádzame.

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 scenáru predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme odpoveď DR na výzvu na opravu č. 1 z dňa 26.02.2026, v ktorej DR doplnil komparátor PEM + PBC pre 2. podskupinu (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49 %) a túto zmenu zapracoval do modelu BIA.

Akceptujeme s neistotou výpočet cieľovej populácie DR, najmä podiel pacientov negatívnych na EGFR, ALK a ROS1 mutácie. Táto neistota vyplýva zo skutočnosti, že DR uplatňuje [REDACTED] týchto pacientov naprieč všetkými skupinami pacientov (Tabuľka 19). Tieto percentá sa značne líšia od údajov dostupných v NIHO hodnotení č. 26B, kde podiel EGFR/ALK negatívnych pacientov dosahoval 76,15 % pre prevalentných a incidentných pacientov. [REDACTED].

DR zároveň používa dáta z rokov 2024/2025, ktoré nie sú plne aktuálne, avšak vzhľadom na neočakávané významné zmeny tento predpoklad pri výpočte cieľovej populácie akceptujeme aj pri ostatných vstupných epidemiologických a klinických parametroch výpočtu.

Tabuľka 19: Podiel pacientov negatívnych na EGFR, ALK a ROS1 mutácie v skupinách PBVL a PSVL podľa DR v rámci výpočtu cieľovej populácie vhodnej na liečbu CEM pre rok 2025

Skupina pacientov	1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %)	2. podskupina (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)	3. podskupina (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1– 49%)
Novoprogredujúci pacienti z prevalentného ramena v roku 2024 (PBVL)	■	■	■
Novodiagnostikovaní pacienti v roku 2025 (PBVL)	■	■	■
Novodiagnostikovaní nepredliečení pacienti v roku 2024 (PSVL)	■	■	■

Zdroj: [80]

Neakceptujeme výpočet penetrácie trhu pre rameno PBVL v metastatickom klinickom štádiu v modeli BIA pre 1.podskupinu (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %), 2.podskupinu (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%) a 3. podskupinu (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%) pacientov, ďalej označované ako 1., 2. a 3. podskupina. Pre penetrácie trhu sme použili údaje DR, ktoré sme, ak bolo potrebné, upravili, aby boli v súlade s Metodickou príručkou MZ SR [37], ako popisujeme nižšie.

DR v modeli BIA použil údaje o penetrácii trhu, ktoré síce deklaruje ako vychádzajúce z kvalitatívneho prieskumu Pharm-In, publikácia Ondrušová et al. (2025a) poskytnutá prostredníctvom neverejnej zóny po odpovedi DR na výzvu na opravu č.1 [36], avšak tieto percentuálne zastúpenia liečených dospelých pacientov s NSCLC v 1. línii liečby pokročilého NSCLC (laNSCLC a mNSCLC) boli následne upravené a validované na základe vlastného, najlepšieho odhadu DR. Takýto postup nepovažujeme za dostatočne transparentný, keďže DR nezdôvodnil konkrétne úpravy

oproti publikovaným údajom ani nepreukázal metodiku ich stanovenia. Zároveň pre 2. a 3. podskupinu dochádza k výrazným rozdielom medzi hodnotami uvedenými v publikácii Ondrušová et al. (2025a), ktoré DR pôvodne poskytol a hodnotami použitými v modeli BIA, čo je v rozpore s tvrdením DR, že jeho odhady sa významne nelíšia od odpovedí oslovených odborníkov.

Z uvedených dôvodov sme výpočet penetrácie trhu upravili a vychádzame priamo z údajov poskytnutých DR v publikácii Ondrušová et al. (2025a). Tieto údaje sme zároveň metodicky upravili tak, aby boli v súlade s Metodickou príručkou MZ SR ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z.z. [37], konkrétne:

- predpokladáme najvyššiu penetráciu v 3. roku,
- pre 1. podskupinu vychádzame priamo z údajov publikácie Ondrušová et al. (2025a) Tabuľky 8, keďže dané percentuálne zastúpenia pacientov sú v súlade s Metodickou príručkou MZ SR,
- pre 2. a 3. podskupinu sme nastavili maximum v 3. roku, pričom hodnotu v 2. roku sme odhadli ako interpoláciu (priemerný nárast) medzi 1. a 3. rokom.

Takto upravený prístup považujeme za metodicky konzistentný, transparentný a lepšie odrážajúci dostupné dáta pre podmienky SR. Odvodenie penetrácie trhu pre PBVL pacientov v metastatickom klinickom štádiu (NIHO nastavenie) uvádza Tabuľka 20.

Tabuľka 20: Odvodenie penetrácie trhu pre PBVL pacientov v metastatickom klinickom štádiu pre 1., 2. a 3. podskupinu pacientov

Zdroj:	NIHO nastavenie	Publikácia Ondrušová et al. (2025a)	Pôvodné nastavenie DR
1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %)			
Rok 1			
Rok2			
Rok3			
Rok4			
Rok5			
2. podskupina (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)			
Rok 1			
Rok2			
Rok3			
Rok4			
Rok5			
3. podskupina (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)			
Rok 1			
Rok2			
Rok3			
Rok4			
Rok5			

Zdroj: NIHO spracovanie na základe publikácie Ondrušová et al. (2025a) [36]

Neakceptujeme výpočet trhových podielov komparátorov v nahrádzanej liečbe po zaradení intervencie pre lokálne pokročilé a metastatické klinické štádium v 1., 2. a 3. podskupine v podobe predloženej DR. Výpočet sme upravili v dvoch nasledujúcich krokoch, najprv sme vykonali prepočet redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení intervencie a následne sme dané percentá adjustovali tak, že sme zahrnuli podiely pacientov s laNSCLC pre 1., 2. a 3. podskupinu.

DR pri odhade trhových podielov v nahrádzanej liečbe po zaradení lieku Libtayo vychádzal z kvalitatívneho prieskumu Pharm-In, podľa publikácie Ondrušová et al. (2025a) [36]. Pre výpočet použil:

- tabuľky s percentuálnym zastúpením liečených dospelých pacientov v prípade, že liek Libtayo nebude zaradený do ZKL
- v prípade 2. podskupiny, DR poskytol údaje v prípade, že liek Libtayo nebude zaradený do ZKL v rámci emailu pri odpovedi na výzvu č.1.

Trhové podiely jednotlivých komparátorov po zaradení intervencie však DR priamo odvodil z tohto scenára (t.j. bez zaradenia lieku Libtayo do ZKL), v ktorom sa neuvažuje s redistribúciou pacientov po vstupe novej liečby na trh.

Takýto postup nepovažujeme za metodologicky správny, pretože trhové podiely komparátorov zo scenára bez zaradenia lieku nemožno priamo použiť pre podiely nahrádzanej liečby. Po vstupe novej liečby na trh dochádza k redistribúcii trhových podielov medzi jednotlivými liečebnými režimami, keďže časť pacientov prechádza z komparátorov na novú intervenciu a podiel nahrádzanej liečby predstavuje redistribúcia trhových podielov (zmena trhových podiel pred zavedením a po zavedení intervencie). Priame prevzatie trhových podielov zo scenára bez lieku Libtayo tento mechanizmus nezachytáva.

Preto sme vykonali prepočet redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení intervencie osobitne pre 1., 2. a 3. podskupinu (Tabuľka 21), ktorý predstavuje odhad odborníkov o podieloch nahrádzanej liečby. Podľa NIHO prepočtu redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení intervencie vychádzal podiel PBC v 1. a 3. podskupine na úrovni [REDACTED]

[REDACTED]. Takýto výsledok však nepovažujeme za realistický, pretože v laNSCLC sú pacienti aktuálne liečení práve PBC, a po zaradení CEM sa očakáva, že bude dochádzať k nahrádzaniu PBC predovšetkým v tejto časti populácie.

V 2. podskupine je situácia čiastočne odlišná, keďže komparátor PEM + PBC bol zaradený do ZKL až v decembri 2025. [REDACTED]

[REDACTED]. Ani v tomto prípade však odhady plne nezohľadňovali populáciu pacientov s laNSCLC.

Z uvedených dôvodov sme pristúpili k adjustovanému prepočtu redistribúcie trhových podielov komparátorov so zahrnutím lokálne pokročilého klinického štádia (kde je komparátorom PBC) pre 1., 2. aj 3. podskupinu nasledovne:

- Pre každú podskupinu sme vypočítali podiel pacientov PBVL s laNSCLC v celkovej populácii PBVL na základe vstupov poskytnutých DR (uvedených v BIA modeli) [80].
- Tento podiel sme jednorazovo použili na navýšenie podielu PBC získaného z prepočtu redistribúcie trhových podielov komparátorov na základe odhadu odborníkov. Predpokladáme, že títo pacienti sú v praxi liečení PBC a po zaradení CEM budú ([REDACTED]) presunutí na CEM.
- Zvyšné trhové podiely komparátorov v nahrádzanej liečbe sme následne proporcionálne prepočítali (t. j. ako vážený priemer), aby spolu s upraveným podielom PBC tvorili 100 % (Tabuľka 22).

Týmto postupom sme zabezpečili, že výsledné trhové podiely nahrádzanej liečby reflektujú jednak redistribúciu po vstupe intervencie odhadovanú odborníkmi, ako aj realistické zastúpenie pacientov s lokálne pokročilým ochorením.

Tabuľka 21: NIHO prepočet redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení lieku Libtayo na trh.

Komparátor	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %)					
PEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ATZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PBC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2. podskupina (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)					
PEM + PBC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PBC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3. podskupina (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)					
PEM + PBC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PBC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: NIHO spracovanie na základe publikácie Ondrušová et al. (2025a) [36]

Tabuľka 22: NIHO adjustovaný prepočet redistribúcie trhových podielov komparátorov po zaradení lieku Libtayo na trh, so zahrnutím laNSCLC

Komparátor	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
1. podskupina (akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 \geq 50 %)					
PEM					
ATZ					
PBC					
2. podskupina (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)					
PEM + PBC					
PBC					
2. podskupina (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1–49%)					
PEM + PBC					
PBC					

Zdroj: NIHO spracovanie na základe publikácie Ondrušová et al. (2025a) [36]

Neakceptujeme jednotkovú úhradu liekov ATZ a PEM (PEM v monoterapii a PEM + PBC) pre 1., 2. a 3. podskupinu pacientov v prvej línii liečby. Úhrady sme nastavili podľa uzatvorených MEA zmlúv ako bližšie popisujeme v podkapitole 5.1.6.

Akceptujeme s neistotou modelovanie TTD pre komparátory ATZ a PEM v 1. podskupine a PEM + PBC v 2. podskupine. V rámci BIA DR uplatnil odlišný prístup k modelovaniu TTD v porovnaní s FEM modelmi. Kým vo FEM1, FEM2 a FEM3 boli v prípade CMA analýz TTD komparátorov odvodené z PFS kriviek CEM, v BIA DR síce použil princíp TTD = PFS, pričom TTD komparátorov odvodil z príslušajúcich PFS kriviek komparátorov získaných z NMA. Tento prístup vedie k metodickej nekonzistentnosti medzi FEM a BIA, keďže rozdielne zdroje PFS kriviek implikujú rozdielnu expozíciu liečby a následne aj odlišné odhady nákladov.

V súlade s metodickým prístupom NIHO preferujeme jednotné modelovanie TTD naprieč všetkými liečbami medzi FEM a BIA. Preto sme posudzovali, do akej miery vedie použitie rozdielnych PFS kriviek pre dané komparátory k odlišným odhadom TTD. V prípade 1. a 2. podskupiny sme nezistili významné rozdiely medzi TTD odvodenými z PFS CEM (t.j. vo FEM1 a FEM2) a TTD odvodeným z PFS komparátorov (v BIA). Hoci ide o metodicky odlišné prístupy, rozdiely v priebehu kriviek neboli výrazné a preto tento prístup v týchto podskupinách akceptujeme, avšak s mierou neistoty vyplývajúcou z nekonzistentného modelovania.

Neakceptujeme prístup DR k modelovaniu TTD pre komparátor PEM + PBC v 3. podskupine. V rámci BIA DR uplatnil princíp TTD = PFS, pričom TTD komparátora bolo odvodené z jeho vlastnej PFS krivky získanej z NMA, bez využitia CMA prístupu aplikovaného vo FEM3. Tento prístup vedie k metodickej nekonzistentnosti medzi FEM a BIA a zároveň neadekvátne zachytáva vzťah medzi progresiou ochorenia a ukončením liečby v tejto podskupine.

Na rozdiel od 1. a 2. podskupiny sme v prípade 3. podskupiny identifikovali významné rozdiely v pomere TTD/PFS ako je vyššie opísané v podkapitole 5.1.6 (pre FEM3), čo naznačuje, že predpoklad TTD = PFS nie je vhodný a vedie k skresleniu odhadu TTD. V súlade s metodickým prístupom použitým vo FEM3 sme preto pristúpili k úprave modelovania TTD aj v BIA. Konkrétne sme aplikovali časovo špecifické pomery TTD/PFS na príslušné PFS krivky, čím sme získali upravené TTD krivky. Tento prístup považujeme za metodicky vhodnejší, keďže zohľadňuje časovú variabilitu vzťahu medzi TTD a PFS a zároveň zabezpečuje konzistentnosť medzi FEM a BIA.

Akceptujeme predpoklad DR o zaradení lieku Libtayo do ZKL od 09/2026, aj keď v praxi môže dôjsť k prípadnému oneskoreniu.

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

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) **za liečbu liekom Libtayo (cemiplimab) v kombinácii s PBC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v treťom roku od rozšírenia indikačného obmedzenia (25 – 36 mesiacov) vo výške [redacted] € (z toho náklady na liek Libtayo vo výške [redacted] €) a čistý dopad liečby liekom Libtayo (cemiplimab) v kombinácii s PBC vo výške [redacted] €.** Odhad dopadu na

rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z neistoty vo veľkosti cieľovej populácie (najmä podiel pacientov negatívnych na EGFR, ALK a ROS1 mutácie), z neistoty v odhade penetrácie trhu a podielov komparátorov v nahrádzanej liečbe, ako aj z metodologickej nekonzistentnosti v modelovaní TTD medzi BIA a FEM modelmi. Ďalším potenciálnym zdrojom neistoty je použitie čiastočne neaktuálnych epidemiologických vstupov/odhadov. Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO zobrazuje Tabuľka 23 a Tabuľka 24.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026*	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na Libtayo pri požadovanej úhrade (3 616 €)	■	■	■	■	■
Náklady na Libtayo pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na PBC v kombinácii s intervenciou	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (1.podskupina: PBC, PEM, ATZ; 2.podskupina: PBC, PEM + PBC; 3.podskupina: PBC, PEM + PBC)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

*Predpokladaný dátum vstupu 01.09.2026.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1.- 12. mesiac	13. - 24. mesiac	25. - 36. mesiac
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na Libtayo pri požadovanej úhrade (3 616 €)	■	■	■
Náklady na Libtayo pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na PBC v kombinácii s intervenciou	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (1.podskupina: PBC, PEM, ATZ; 2.podskupina: PBC, PEM + PBC; 3.podskupina: PBC, PEM + PBC)	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 26.02.2026

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinická štúdia EMPOWER-Lung 3, časť 2 preukázala významný klinický prínos kombinácie CEM + PBC oproti samotnej PBC v OS a PFS. Liečba CEM + PBC preukázala podobný prínos v kvalite života v porovnaní s pacientmi liečenými PBC v kontrolnom ramene.

V rámci hodnotenia sme identifikovali, že populácia pacientov zaradených do štúdie EMPOWER-Lung 3 mala výkonnostný stav ECOG 0 – 1, čo nemusí plne odrážať reálnu klinickú prax na Slovensku. Keďže DR vo svojej žiadosti

nešpecifikoval ECOG, nie je vylúčené, že pacienti s vyšším výkonnostným stavom (ECOG \geq 2), komorbiditami alebo orgánovou dysfunkciou môžu dosahovať nižší klinický prínos z liečby v porovnaní s populáciou klinickej štúdie.

Prínos CEM + PBC voči ATZ, PEM ani kombinácii PEM + PBC nie je možné na základe predloženej NMA spoľahlivo posúdiť. Výsledky NMA sú vzhľadom na heterogenitu populácií a intervencií metodologicky limitované. Zároveň nie je možné porovnať bezpečnostné profily, z čoho vyplýva neistota prínosu a straty na zdraví CEM.

Obe oslovené odborníčky sa zhodli, že zaradenie kombinácie CEM + PBC má významný klinický prínos, keďže rozširuje terapeutické možnosti v 1. línii liečby laNSCLC aj mNSCLC a prináša jasný zdravotný benefit. Zaradenie CEM + PBC je podľa odborníčok obzvlášť relevantné pre pacientov s laNSCLC nevhodných na rádioterapiu pre ktorých sú v súčasnosti terapeutické možnosti v klinickej praxi obmedzené a u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 (\geq 50 %) pre ktorých je momentálne prístupná len imunoterapia v monoterapii. Rovnako odborníčky uviedli bezpečnostný profil kombinovaného režimu za priaznivý, porovnateľný s inými imunoterapeutickými kombináciami, bez identifikácie nových bezpečnostných rizík.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Obe klinické odborníčky vnímajú pozitívne potenciálnu kategorizáciu CEM + PBC. Implementácia CEM + PBC by podľa nich mohla zlepšiť poskytovanie zdravotnej starostlivosti najmä pre pacientov s laNSCLC nevhodných na rádioterapiu, ďalej pre rizikóvu skupinu s PD-L1 \geq 50 % (kde by chemoimunoterapia mohla umožniť dosiahnuť rýchlejšiu a lepšiu odpoveď na liečbu) a pre pacientov bez targetabilných mutácií indikovaných na systémovú chemoimunoterapiu podľa odporúčaní ESMO. Liečba tejto skupiny pacientov je v súčasnosti ovplyvnená indikačnými obmedzeniami dostupných intervencií, a preto sa môže klinická potreba tejto kombinácie v praxi výraznejšie prejavovať. CEM + PBC je súčasťou ESMO odporúčaní, preto predpokladáme že kategorizácia by predstavovala pozitívnu zmenu vo vzťahu k profesionálnym hodnotám.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-nee efektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Podľa vstupov odborníčok je manažment pacientov s laNSCLC alebo mNSCLC zabezpečený multidisciplinárne. Diagnostika prebieha primárne v spolupráci pneumológa, rádiológa, patológa a klinického onkológa. Ako uviedla odborníčka A, v prípade lokálne pokročilého ochorenia (štádium III), ktoré je najzložitejšie na stanovenie správneho postupu, je pacient hodnotený v rámci multidisciplinárneho tímu (MDT), ktorý zahŕňa hrudného chirurga, klinického onkológa, radiačného onkológa, pneumológa, patológa a ďalších špecialistov. Diagnóza laNSCLC a mNSCLC je stanovená na základe biopsie (bronchoskopia, transtorakálna punkcia pod CT kontrolou alebo chirurgický odber). Patológ reflexne stanovuje expresiu PD-L1, genetické vyšetrenia sú realizované povinne pri neskvamóznom type a v odporučených prípadoch skvamózneho typu NSCLC. Vzhľadom na IO cemiplimabu (prvá lúnia liečby dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo \geq 1 % nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1*), nepredpokladáme väčšie navýšenie nákladov na genetické testovanie targetabilných mutácií. Stanovovanie PD-L1 expresie je pri diagnostike štandardné, rovnako neočakávame zmeny.

CEM by mal byť skladovaný v nemocničnej lekární, pripravovaný farmaceutom alebo odborne spôsobilou osobou a podávaný ambulantne na ambulancii klinickej onkológie. Aplikácia prebieha intravenózne zdravotníckym

pracovníkom pod dohľadom onkológa; pacient si liečbu nepodáva samostatne. Vzhľadom na podobný spôsob podávania CEM a komparátorov implementovanie CEM nevytvorí dodatočnú organizačnú záťaž.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Obe klinické odborníčky potvrdili, že liečba hodnoteným liečivom spadá do kompetencie klinického onkológa, ktorý systémovú liečbu indikuje a vedie. Liečba je indikovaná v rámci ambulantnej starostlivosti. Hradenie liečby má podľa navrhovaného IO podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. DR navrhované IO neobsahuje kritérium výkonnostného ECOG stavu pacienta.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie.

Na základe oboch vstupov klinických odborníčov možno konštatovať, že v súčasnosti existujú skupiny pacientov s obmedzeným prístupom k optimálnej liečbe v hodnotenej indikácii, z dôvodu indikačných a úhradových obmedzení:

- Pacienti s PD-L1 \geq 50 %, u ktorých je klinicky indikovaná chemoimunoterapia (napr. nefajčiari, pacienti s vysokým nádorovým zaťažením, potreba rýchlej odpovede), nemajú prístup ku kategorizovanej kombinovanej liečbe, keďže na Slovensku sú v tejto skupine kategorizované iba monoterapie (PEM, ATZ).
- Pacienti s laNSCLC nevhodní na rádioterapiu nemajú v súčasnosti prístup k imunoterapeutickej liečbe v kombinácii s chemoterapiou v rámci kategorizovaných indikácií a sú liečení štandardnou chemoterapiou.

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

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie. Pacient by mal byť informovaný o liečbe, spôsobe podávania, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom aké sú mílniky a ciele liečby. Pre cemiplimab (liek Libtayo) sú dostupné edukačné materiály pre pacientov – Karta pacienta a Príručka pre pacientov, na stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL), ktorá slúži ako štandardizovaný informačný nástroj so základnými informáciami (na ktorých je uvedené, čo robiť, ak sa u nich prejavia akékoľvek príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou) [25, 81].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

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

- Pacienti s autoimunitnými ochoreniami
- Pacienti po transplantácii solídnych orgánov alebo alogénnej transplantácii krvotvorných buniek
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek

- Starší pacienti (≥ 75 rokov), u ktorých sú klinické údaje obmedzené, hoci úprava dávkovania sa neodporúča.
- Tehotné ženy predstavujú osobitne zraniteľnú skupinu. Cemiplimab sa neodporúča používať počas gravidity, keďže inhibícia PD-1/PD-L1 dráhy môže viesť k imunitne sprostredkovanému poškodeniu plodu a zvýšenému riziku straty gravidity. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke [25].

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

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Libtayo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38102 – typ ZM – Libtayo (cemiplimab); dostupné 11/2025 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38102>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Varga V., Kozak D., Palencar M.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 69A; 2024; Bratislava: NIHO
- [3] ESMO; ESMO príručka pre pacientov: Čo je nemalobunkový karcinóm pľúc, Použité dňa 07.11.2025. Dostupné na: <https://www.lpr.sk/wpcontent/uploads/2022/01/Nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [4] CANCER.ORG; Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version; Použité dňa 07.11.2025. Dostupné na: https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_118
- [5] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- [6] Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC); Global Cancer Observatory: Cancer Today – Cancer; Mortality; Both sexes; online stránka; Použité dňa 20.01.2026; Dostupné na: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1&sexes=0
- [7] Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI); Dátový zdroj: NOR; Incidencia zhubných nádorov; Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2015; online stránka; Použité dňa 20.01.2026; Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Incidencia_registrovanых_nadorovych_ochoreni_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx
- [8] NOR; Odborná verejnosť: Skrining rakoviny pľúc; noisk online stránka; Použité dňa 10.11.2025; Dostupné na: <https://www.noisk.sk/skrining/odborna-verejnost/skrining-rakoviny-pluc>
- [9] ESMO, Planchard, D., Popat, S. T., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Faivre-Finn, C., ... & ESMO Guidelines Committee. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29, iv192-iv237. Dostupné na: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPGmNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [10] ONKOINFO; Malobunkový karcinóm pľúc; Použité dňa 12.11.2025. Dostupné na: <https://onkoinfo.sk/malobunkovy-karcinom-pluc/>
- [11] ONKOINFO; Malobunkový karcinóm pľúc; Použité dňa 12.11.2025. Dostupné na: <https://onkoinfo.sk/nemalobunkovy-karcinom-pluc/>
- [12] Chowanecová, G., Ondruš, D.: Pokroky v liečbe EGFR-mutovaného nemalobunkového karcinómu pľúc. *Onkológia (Bratislava)*, 2022;17(4):266-271. Vydané ako elektronická publikácia, www.solen.sk, 2022; Použité dňa 28.11.2025; Dostupné na: https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_4_2022_final%20%E2%80%93%20Chowanecova.pdf
- [13] Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. 9th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2025
- [14] Lung Cancer T Classification–9th Edition. International Association for the Study of Lung Cancer. Použité dňa 22.01.2026; Dostupné na: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/staging-cards-thoracic-oncology-9th-edition>
- [15] Michalková I., Katona Z., Schoeller M., Piroš M., Juračka M., Šeliga L.: Liečivo amivantamab (Rybrent) v kombinácii s liečivom lazertinib (Lazcluze) na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR v 1. línii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L187; 2026; Bratislava: NIHO.
- [16] CANCER. ORG; Lung Cancer Risk Factors; Použité dňa 07.11.2025. Dostupné na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risksprevention/risk-factors.html> [Lung Cancer Risk Factors | Smoking & Lung Cancer | American Cancer Society](#)
- [17] Kráľovič, N., Vince Kázmérová, Z., Palenčár, M., Grajcarová, L., Kozák, D.; Liečivo sotorasib (Lumykras) v monoterapii dospelým pacientom na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 36/2022; 2023; Bratislava: NIHO.
- [18] Morgan, P., Woolacott, N., Biswas, M., Mebrahtu, T., Harden, M., & Hodgson, R. (2017). Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung Cancer: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, 35(9), 909-919.

- [19] Janssen-Heijnen, M. L., & Coebergh, J. W. W. (2001). Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung cancer*, 31(2-3), 123-137.
- [20] Jee, S. H., Samet, J. M., Ohrr, H., Kim, J. H., & Kim, I. S. (2004). Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes & Control*, 15(4), 341-348.
- [21] ESMO; Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... & ESMO Guidelines Committee. (2023). Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 34(4), 358-376. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
- [22] ESMO; Zer, A., Ahn, M. J., Barlesi, F., Bubendorf, L., De Ruyscher, D., Garrido, P., ... & Leighl, N. B. (2025). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-early-stage-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer>
- [23] ESMO; Hendriks, L. E. L., Cortiula, F., Martins-Branco, D., Mariamidze, E., Popat, S., & Reck, M. (2025). Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene addicted-metastatic NSCLC Living Guideline. *Annals of Oncology*. Dostupné na: [ESMO Living Guideline: Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | ESMO](https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-nsclc)
- [24] Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu; Kasan P., Andrašina I., Beržinec P., Benej R., Bolješiková E., Černá M., Hamžík J., Haruštiak S., Kavcová E., Kulišková I., V. verzia: Komunikácia autorov, september 2016; Dostupné na: https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf
- [25] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Libtayo. Dostupné na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>. Použité dňa: 14.11.2025
- [26] Cervenova L., Kralovic N., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 56; 2024; Bratislava: NIHO.
- [27] Kráľovič, N.; Kozák, D.; Palenčár, M.; Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých. Hodnotenie číslo 28/2022; 2023, Bratislava: NIHO.
- [28] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml, Dostupné 13.11.2025 na: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-%205-mg-ml-l0162-794461.html#kap_2_0
- [29] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2026 – 28.2.2026; Časť_B_ind_obmedzenia_k_01_02_2026 Dostupné 03.02.2026 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [30] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord 10 mg/ml, Dostupné 13.11.2025 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/carboplatin-accord-10-mg-ml-542509.html>
- [31] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pemetrexed EVER Pharma 25 mg/ml, Dostupné 13.11.2025 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/pemetrexed-ever-pharma-25-mg-ml-736610.html>
- [32] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml, Dostupné 13.11.2025 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/paclitaxel-sandoz-6-mg-ml-497084.html>
- [33] Centrálny register zmlúv (CRZ); Zmluva o podmienkach úhrady lieku (MEA) č. 410/2025 (ID 11159628); online registr zmlúv; Použité dňa 20.01.2026; Dostupné na: <https://www.crz.gov.sk/zmluva/11159628/?csrt=2268273400013866417>
- [34] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok, Dostupné 13.11.2025 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/keytruda-25-mg-ml-koncentrat-na-infuzny-roztok-582790.html>
- [35] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok, Dostupné 13.11.2025 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/tecentriq-1-200-mg-koncentrat-na-infuzny-roztok-302038.html>
- [36] Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovost vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NCSLC podľa štúdie EMPOWER – Lung 3 na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2025a. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2025a; Poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny v rámci odpovedi DR na výzvu na opravu č.1 zo dňa 26.2.2026
- [37] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; dostupné dňa 10.12.2025 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>

- [38] de Castria, T. B., da Silva, E. M., Gois, A. F., & Riera, R. (2013). Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (8), dostupné na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/full>
- [39] ŠÚKL; Vyhľadavanie v databáze registrovaných liekov, zdravotníckych pomôcok a zmien v liekovej databáze; online stránka; Použité dňa 22.01.2026; Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhladavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhladavanie-v-databaze-registrovanых-liekov?page_id=242
- [40] NCZI, Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; rok 2023; Dostupné 25.11.2025 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [41] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Gemliquin 40 mg/ml, Dostupné 09.02.2026 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/gemliquin-40-mg-ml-124467.html>
- [42] Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Baramidze, A., Giorgadze, D., Penkov, K., ... & Rietschel, P. (2023). Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced NSCLC: 2-year follow-up from the phase 3 EMPOWER-lung 3 part 2 trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(6), 755-768. Plus: In the published article titled "Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial", *J Thorac Oncol*. 2023 Jun;18(6):755-768. (2025). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 20(1), 119–121. Plus Supplementary Materials
- [43] Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Baramidze, A., Giorgadze, D., Penkov, K. D., ... & Rietschel, P. (2023). 50 Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: Longer follow-up results from the phase III EMPOWER-Lung 3 trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(4), S38-S39.
- [44] Gogishvili, M., Melkadze, T., Makharadze, T., Giorgadze, D., Dvorkin, M., Penkov, K., ... & Rietschel, P. (2022). Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature Medicine*, 28(11), 2374-2380, dostupné na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9671806/>;
- [45] NCT03409614; Cemiplimab; použité 11/2025, dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03409614#publications>
- [46] NMA analýza Regeneron; Network meta-analysis of clinical trials supporting cemiplimab in combination with chemotherapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Updated technical report for network meta-analyses based on R2810-ONC-16113 part 2, June 2022 data cut-off and March 2024 clinical systematic literature review. Version 3, August 28, 2024, Poskytnuté cez neverejnú zónu.
- [47] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., ... & Brahmer, J. R. (2021). Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*, 39(21), 2339-2349.
- [48] de Castro Jr, G., Kudaba, I., Wu, Y. L., Lopes, G., Kowalski, D. M., Turna, H. Z., ... & Cho, B. C. (2023). Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score \geq 1% in the KEYNOTE-042 study. *Journal of clinical oncology*, 41(11), 1986-1991.
- [49] Jassem, J., de Marinis, F., Giaccone, G., Vergnenegre, A., Barrios, C. H., Morise, M., ... & Herbst, R. S. (2021). Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1–selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(11), 1872-1882.
- [50] Novello, S., Kowalski, D. M., Luft, A., Gümüş, M., Vicente, D., Mazières, J., ... & Paz-Ares, L. (2023). Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(11), 1999-2006.
- [51] Garassino, M. C., Gadgeel, S., Speranza, G., Felip, E., Esteban, E., Dómine, M., ... & Rodríguez-Abreu, D. (2023). Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(11), 1992-1998.
- [52] Langer, C. J., Gadgeel, S. M., Borghaei, H., Papadimitrakopoulou, V. A., Patnaik, A., Powell, S. F., ... & Gandhi, L. (2016). Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The lancet oncology*, 17(11), 1497-1508.
- [53] Baramidze, A., Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Giorgadze, D., Penkov, K., ... & Seebach, F. (2025). MA10. 09 Cemiplimab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in Advanced NSCLC: 5-Year Results from Phase3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 20(10), S99.

- [54] Pellini, B. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC: 5-Year Results from Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial [video]. OncLive. September 29, 2025. Dostupné na: <https://www.onclive.com/view/cemiplimab-plus-chemotherapy-versus-chemotherapy-in-advanced-nsclc-5-year-results-from-phase-3-empower-lung-3-part-2-trial>
- [55] DR Ref (62); *Regeneron. Regeneron Data on File; EMPOWER-Lung 3 Table, Listings, Figure (TLF); data cutoff June 14, 2022. 2022.*
- [56] Baramidze, A., Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Giorgadze, D., Penkov, K., ... & Pouliot, J. F. (2024). Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer with PD-L1 \geq 1%: A subgroup analysis from the EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. *Lung Cancer*, 193, 107821.
- [57] Makharadze, T., Quek, R. G. W., Melkadze, T., Gogishvili, M., Ivanescu, C., Giorgadze, D., Dvorkin, M., Penkov, K., Laktionov, K., Nemsadze, G., Nechaeva, M., Rozhkova, I., Kalinka, E., Gessner, C., Moreno-Jaime, B., Passalacqua, R., Konidaris, G., Rietschel, P., & Gullo, G. (2023). Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. *Cancer*, 129(14), 2256–2265.
- [58] NICE, Committee Papers 05 March 2025; Draft guidance consultation committee papers; Single Technology Appraisal : Cemiplimab with platinum-based chemotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer [ID3949]; Published: 05 March 2025; Dostupné na <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1108/documents/committee-papers>
- [59] Study protocol, Amendment 5, Supplementary materials: Gogishvili, M., Melkadze, T., Makharadze, T., Giorgadze, D., Dvorkin, M., Penkov, K., ... & Rietschel, P. (2022). Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature Medicine*, 28(11), 2374–2380; Dostupné na: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/9671806/bin/41591_2022_1977_MOESM1_ESM.pdf
- [60] NICE, Committee Papers 05 May 2025; Final draft guidance committee papers; Single Technology Appraisal : Cemiplimab with platinum-based chemotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer [ID3949]; Published: 05 May 2025; Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1108/documents/committee-papers-2>
- [61] Xiao, H. Q., Tian, R. H., Zhang, Z. H., Du, K. Q., & Ni, Y. M. (2016). Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 9, 1471–1476.
- [62] CDA-AMC Reimbursement Review: Cemiplimab (Libtayo); Canadian Journal of Health Technologies Volume, Issue 9; Published: 12.09.2024; Dostupné na: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0331r/PC0331r>
- [63] Kim, H., Kwon, H. J., Park, S. Y., Park, E., & Chung, J. H. (2017). PD-L1 immunohistochemical assays for assessment of therapeutic strategies involving immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a comparative study. *Oncotarget*, 8(58), 98524.
- [64] Xu, H., Lin, G., Huang, C., Zhu, W., Miao, Q., Fan, X., ... & Li, C. (2017). Assessment of concordance between 22C3 and SP142 immunohistochemistry assays regarding PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *Scientific reports*, 7(1), 16956.
- [65] IQWiG, Benefit assessment according to §35a SGB V1: Cemiplimab (NSCLC, combination with platinum-based chemotherapy); Project: A23-37 Version: 1.0; Published: 28.07. 2023; Dostupné na: [A23-37 - Cemiplimab - Extract of dossier assessment - Version 1.0](https://www.iqwig.de/files/A23-37_Cemiplimab_Extract_of_dossier_assessment_Version_1.0.pdf)
- [66] Ondrušová, M., Suchanský, M., Mriňáková, B., Urda, M.: *Vieme, kolko je na Slovensku pacientov so zhubnými nádormi pľúc?* In: *Onkológia* (Bratislava), 2023;18(4):286-289. Dostupné na: <https://www.solen.sk/sk/casopisy/onkologia/vieme-kolko-je-na-slovensku-pacientov-so-zhubnymi-nadormi-pluc>
- [67] DR Ref (71); National Institute for Health and Care Excellence. TA724: Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer. dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta724>.
- [68] DR Ref (72); National Institute for Health and Care Excellence. TA359: Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359>.
- [69] DR Ref (73); National Institute for Health and Care Excellence. TA772: Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 2 previous therapies. 2022;.
- [70] DR Ref (74); National Institute for Health and Care Excellence. TA515: Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515>.
- [71] DR Ref (77); Zoznam kategorizovaných liekov platný od 1.9.2025.
- [72] DR Ref (79); Národné centrum zdravotníckych informácií. Ad-hoc žiadosť o poskytnutie informácií (NCZI-00679-2023).

[73] Longworth, L., Yang, Y., Young, T., Mulhern, B., Alava, M. H., Mukuria, C., ... & Brazier, J. (2014). Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 18(9), 1.

[74] Dolan, P. (1997). Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*, 35(11), 1095-1108.

[75] Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; 2023; Bratislava: NIHO.

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

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

[78] DR Ref (60); Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC podľa štúdie EMPOWER – Lung 3 na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2025b. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2025b. Poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.

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

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

[81] ŠÚKL, Edukačné materiály – Bezpečnosť liekov; Dostupné 28.01.2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo **cemiplimab (Libtayo) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny** na liečbu dospelých pacientov **s lokálne pokročilým** (ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemorádiáciu) **alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc v 1. línii**, exprimujúcim PD-L1 (vo $\geq 1\%$ nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Gabriela Chowaniecová, PhD.
Názov organizácie	Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n.o.
Pracovná pozícia	zástupca primára Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[REDACTED]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	<p>1. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe cemiplimab plus chemoterapia v prvej línii liečby pri lokálne pokročilom alebo metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) pri akomkoľvek PD-L1 sú: celkové prežitie OS, prežitie bez progresie PFS, odpoveď na liečbu ORR. Tieto ciele boli dosiahnuté a potvrdené pri 5-ročnom sledovaní v randomizovanej štúdii fázy III Empower-Lung 3: OS medián v mesiacoch 21,1 (15,9–23,9) verzus 12,9 (10,6–16,1), HR 0,662 (0,531–0,825), PFS medián v mesiacoch 8,2 (6,5–9,0) verzus 5,5 (4,3–6,2) HR 0,579 (0,467–0,718).</p>

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>2. Klinicky významná odpoveď kombinácie cemiplimab + chemoterapia oproti chemoterapii s placebom bola dokázaná, konzistentná v podskupinách. Numericky bola dvojnásobná: 43,6% verus 22,1%, OR: 2,82 (95% CI: 1,80-4,42), $P < 0,0001$.</p> <p>3. Hodnotené liečivo cemiplimab plus chemoterapia má klinický prínos v prvej línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC s PD-L1 $\geq 1\%$ nádorových buniek, tak ako bolo schválené EMA, ako jedna z možností imunoterapie NSCLC. V SR v súčasnosti používame kombináciu pembrolizumab plus chemoterapia, v prípade nos-skvamózneho NSCLC bez ohľadu na PD-L1, v prípade skvamózneho NSCLC s PD-L1 $\geq 1\%$.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. V SR boli predikované počty pacientov na liečbu imunoterapiou v prvej línii NSCLC (monoterapia a kombinovaná liečba), liečba u vhodných pacientov je dostupná a používaná, s výnimkou niektorých podskupín. Celkový pool pacientov na imunoterapiu zostane ten istý, či bude viac preparátov imunoterapie alebo jeden. Počty sa nezmenia, pretože pacienti budú liečení viacerými možnosťami imunoterapie podľa rozhodnutia onkológa na základe indikačných obmedzení. Pribudne menší počet pacientov s lokálne pokročilým NSCLC nevhodných na liečbu rádioterapiou (táto podskupina bola zaradená iba do štúdie s cemiplimabom).</p> <p>2. Liek je efektívny vo všetkých podskupinách, EMA registrácia je pri PD-L1 $\geq 1\%$.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Cemiplimab v liečbe NSCLC v SR nepoužívame, ani off label, nie je kategorizovaný.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Viete odhadnúť ich zastúpenie v slovenskej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Nemalobunkový karcinóm pľúc je vo veľkej väčšine diagnostikovaný pneumológmi v rámci oddelení a menej ambulantnou formou. Diagnóza je podmienená biopsiou (odber nádorového tkaniva) cestou bronchoskopie, prípadne transtorakálnou punkciou pod CT kontrolou v spolupráci s rádiológmi, alebo chirurgicky pri operácii. Patológ stanovuje PD-L1 TPS, genetik vyšetruje génový profil nádoru (povinne pri non-skvamózneho typu) a v odporučených prípadoch skvamózneho typu.</p> <p>2. V súčasnej klinickej praxi sa používa v prvej línii liečby metastatického NSCLC u pacientov vhodných na imunoterapiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pri PD-L1 $\geq 50\%$: monoterapia pembrolizumab alebo atezolizumab - pri PD-L1 1-49% : chemoterapia na báze platiny + pembrolizumab - pri PD-L1 0% iba u non-skvamózneho podtypu: chemoterapia na báze platiny + pembrolizumab <p>3. Nie, používajú sa ESMO guidelines, pričom sa prispôbujeme možnostiam kategorizovanej liečby v SR.</p> <p>4. Po progresii na chemo-imunoterapii používame cytostatickú liečbu, najčastejšie docetaxel. Prípadne je pacientovi ponúknutá možnosť zaradenia do klinického skúšania, ak je dostupné.</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekární, pripravené odborne spôsobilou osobou/farmaceutom na podanie. Podávané je na ambulancii klinickej onkológie pod dohľadom onkológa.</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v</p>	<p>- pri PD-L1 $\geq 50\%$ je dostupná (kategorizovaná) iba monoterapia pembrolizumab alebo atezolizumab. V indikovaných prípadoch s potrebou rýchlej odpovede a u nefajčiarov je potrebné podať spolu s imunoterapiou aj chemoterapiu na báze platiny. Táto možnosť chemo-imunoterapie pri PD-L1</p>

<p>súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>≥ 50% nie je zahrnutá do kategorizovaných indikácií pembrolizumabu a atezolizumabu, a v praxi je veľmi žiadúca.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacienti s pokročilým NSCLC (nie metastatickým) a zároveň nevhodní na rádioterapiu boli iba v štúdiu s cemiplimabom
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Implementácia hodnoteného liečiva je prínosná. Nevidím žiadne výzvy. Cemiplimab je obsiahnutý v ESMO guidelines. U nás predstavuje nenaplnenú potrebu podávať chemo-imunoterapiu pacientom s PD-L1 nad 50% a taktiež u malej skupiny pacientov s pokročilým NSCLC nevhodným na rádioterapiu. Tiež ako alternatívu v ostatných indikáciách nemalobunkového karcinómu pľúc, ako je s ESMO odporúčaniami.</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Kategorizovanú liečbu -imunoterapiu môžu indikovať všetci klinickí onkológovia, po schválení revíznym lekárom. Hodnoteného liečiva je porovnateľné s ostatnými imunoterapeutikami.</p>
<p>Ďalšie otázky</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je definovaná podskupina pacientov s lokálne pokročilým NSCLC, ktorí nie sú vhodní na definitívnu chemorádioterapiu? Aký je % podiel týchto pacientov? Podľa akých kritérií sa rozhoduje o vhodnosti na definitívnu chemorádioterapiu? 2. Podľa súčasných ESMO odporúčaní sa pre túto podskupinu pacientov uvádzajú 2 prístupy liečby (samotná RT alebo sekvenčná chemorádioterapia). Ako sú na Slovensku v súčasnosti liečení títo pacienti? Boli by primárne liečení chemoterapiou, alebo skôr podstupujú rádioterapiu RT, alebo chemo+RT? Viete odhadnúť podiely jednotlivých režimov? 3. Sú na Slovensku pacienti s lokálne pokročilým NSCLC, ktorí by za nejakých okolností dostávali imunoterapiu? Ak áno, sú liečení rovnako ako pacienti s metastatickým NSCLC? Aký je % podiel imunoterapie u týchto pacientov? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lokálne pokročilý NSCLC, teda štádium III, je najzložitejšie na stanovenie správneho postupu a väčšinou je posudzované viacerými lekármi, optimálne v rámci multidisciplinárneho tímu. Potrebné je vyjadrenie hrudného chirurga, či ochorenie je potencionálne operabilné. Ak nie, indikovaná je chemorádioterapia. Potrebné je vyjadrenie radiačného onkológa, či je možné podať chemorádioterapiu. V prípade veľkej nádorovej masy alebo kritickým anatomicom umiestnení nádoru radiačný onkológ neindikuje rádioterapiu, a vtedy je doporučená systémová liečba (chemoimunoterapia alebo imunoterapia samotná pri PD-L1 ≥ 50%). Týchto pacientov nie je veľa, 10-20%, v klinickej štúdiu Empower-Lung 3 ich bolo 15% (a metastatických 85%), takže pomer 15 : 85. 2. Chemorádioterapia je liečba prvej voľby, podmienkou je dobrý výkonnostný stav pacienta plus ohľad na závažné komorbidity, vhodných je asi 30% - 50% pacientov v neresekabilnom štádiu III, závisí to aj do možností pracoviska. Časť pacientov túto liečbu nedokončí. Alternatívou pre slabších pacientov je sekvenčná chemoterapia a následne rádioterapia, ktorá je lepšie tolerovaná. Samotná rádioterapia sa používa v málo prípadoch, odhadom pár percent. Viac prípadov je, do 10%, keď je rádioterapia kontraindikovaná pre zlé funkčné parametre pľúc, komorbidity, rozsah ochorenia a indikovaná je systémová liečba. Časť pacientov je takom zlom stave, že neodstane žiadnu liečbu alebo liečbu odmieta, ide o niekoľko percent. 3. Pacienti s lokálne pokročilým ochorením dostávajú systémovú liečbu (bez rádioterapie) v prípade kontraindikácií na rádioterapiu. Vtedy pacientov liečime ako štádium IV, pričom berieme ohľad na indikácie jednotlivých liečiv v SPC. 4. áno

4. Boli by pacienti s lokálne pokročilým NSCLC nevhodní na definitívnu chemorádioterapiu kandidátmi na liečbu cemiplimabom v kombinácii s CHT?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> - Imunoterapia predstavuje veľký, historický pokrok v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc bez mutácií EGFR, translokácií ALK, ROS1, RET. Predlžuje prežitie vo včasných aj metastatických štádiách, časť pacientov v metastatickom štádiu dosahuje dlhodobé prežitie viac ako 5 rokov. Dostupnosť imunoterapie je preto potrebné, v súlade s praxou okolitých porovnateľných krajín, rozširovať pre optimálne všetkých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, u ktorých imunoterapia nie je kontraindikovaná. - Cemiplimab patrí medzi EMA kategorizované imunoterapeutiká používané v liečbe NSCLC zahrnutých v ESMO odporúčaníach. - Randomizovaná registračná štúdia fázy tri EMPOWER-Lung 3 ukázala signifikantný prínos cemiplimabu plus chemoterapia verzus chemoterapia v celkovom prežití so znížením rizika o 34%, čo bol primárny cieľ štúdie, u pacientov s lokálne pokročilým (ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemorádioterapiu) alebo metastatickým NSCLC v 1. línii, exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo ROS1 aberácií. Signifikantne bolo predĺžené aj prežitie bez progresie, odpoveď na liečbu. Bezpečnostný profil lieku je podobný ostatným imunoterapeutikám, bez nových bezpečnostných výziev. - Zaradenie cemiplimabu plus chemoterapia na báze platiny medzi kategorizované indikácie liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC považujem za pozitívne. Umožní rozšírenie možností liečby, najmä pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť rádioterapiu a v rizikovej skupine pacientov s PD-L1 nad 50%, kde chemo-imunoterapia umožní dosiahnuť rýchlejšiu a lepšiu odpoveď na liečbu, predĺžiť čas do progresie. - Možnosť výberu liečiva môže klinickým onkológom rozšíriť možnosti pri zmene liečby imunoterapie pri nežiadúcich účinkoch, infúznej reakcii. 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Klinickú odborníčku A sme po obdržaní dotazníka požiadali o konzultácie v dodatočných otázkach, ktoré vyvstali v priebehu hodnotenia. Boli zodpovedané prostredníctvom e-mailovej komunikácie (NIHO otázky sú uvedené kurzívou).

Dotatočné otázky č. 1:

1. *V prípade, ak sa v klinickej praxi na Slovensku využíva chemoterapia na báze platiny, považujete jednotlivé liečivá (cisplatina/karboplatina) za zameniteľné v predmetnej indikácii? Ak nie v akom pomere sa používajú, poprípade v akých prípadoch?*

Odpoveď klinickej odborníčky: cisplatina a karboplatina sú zameniteľné, ale sú medzi nimi menšie rozdiely: cisplatina je o trochu účinnejšia (asi o pár percent), vyžaduje si však pacienta v dobrom výkonnostnom stave, s perfektnými obličkovými funkciami, je nefrotoxická a neurotoxická, a vyžaduje pomalé podávanie s hydratačným režimom – okolo 5-6 hodín. Karboplatina má kratšie podávanie (1 hodinu), menšiu nefrotoxicitu, vhodnejšia pre komorbidných pacientov, alebo aj pre pacientov, preferujúcimi ambulantné podávanie.

2. *Aké konkrétne platinové kombinácie sa v praxi najčastejšie využívajú pri:*

- *skvamóznom NSCLC (napr. karboplatina + paklitaxel?)*

Odpoveď klinickej odborníčky: áno, preferovaný režim

- *neskvamóznom NSCLC (napr. karboplatina + pemetrexed alebo cisplatina + pemetrexed?)*

Odpoveď klinickej odborníčky: áno, obe kombinácie

3. U ktorej skupiny pacientov by sa podávala aj samotná chemoterapia na báze platiny bez imunoterapie?
Odpoveď klinickej odborníčky: u pacientov s kontraindikáciami imunoterapie- aktívne autoimunitné ochorenie, potrebná liečba kortikoidmi, pacienti s EGFR mutáciami, ALK, ROS1, RET translokáciami.

4. Ďalej by sme Vás chceli poprosiť o upresnenie, aká druholíniová liečba sa aktuálne používa resp. sa bude používať (v prípade režimu s cemiplimabom) pri lokálne pokročilom a metastatickom NSCLC na Slovensku po zlyhaní podľa jednotlivých definovaných podskupín pacientov. Viete uviesť približné percentuálne zastúpenie uvedených režimov v 2L liečby?

Odpoveď klinickej odborníčky:

Zastúpenie následnej línie liečby - podskupina PD-L1 \geq 50%, akákoľvek histológia

Následná línia liečby ↓	Pacienti liečení v 1L cemiplimabom + CHT	Pacienti liečení v 1L chemoterapiou	Pacienti liečení v 1L pembrolizumabom/ atezolizumabom
A) Imunoterapia v následnej línii liečby:			
Atezolizumab	Nie	20%	nie
B) Chemoterapia v následnej línii liečby:			
Docetaxel	80%	50%	10%
Karboplatina	3%		nie
Gemcitabín	10%	10%	5%
Pemetrexed	1%	10%	10%
Iné (definovať) karboplatina plus gemcitabín, karboplatina + paclitaxel	6%	10%	75% *
Spolu	100%		100%

Pozn. * Po 1. línii IO sa používa CHT platínový dablet (režimy v otázke 2), vždy keď to ide, asi 75%, v ostatných prípadoch monoterapia najčastejšie docetaxel alebo pemetrexed

Zastúpenie následnej línie liečby - podskupina PD-L1 1-49 %, skvamózna histológia

Následná línia liečby ↓	Pacienti liečení v 1L cemiplimabom + CHT	Pacienti liečení v 1L chemoterapiou	Pacienti liečení v 1L pembrolizumabom + chemoterapiou	iné
A) Imunoterapia v následnej línii liečby:				
Atezolizumab	Nie	40%	nie	
B) Chemoterapia v následnej línii liečby:				
Docetaxel	60%	40%	60%	
Karboplatina	3%		3%	
Pemetrexed	0		0	
Iné (definovať) gemcitabín	20%	10%	20%	
Platínový dablet	17%		17%	
Spolu	100%		100%	

Zastúpenie následnej línie liečby - podskupina PD-L1 1-49 %, neskvamózna histológia

Následná línia liečby ↓	Pacienti liečení v 1L cemiplimabom + CHT	Pacienti liečení v 1L chemoterapiou	Pacienti liečení v 1L pembrolizumabom + chemoterapiou	iné
A) Imunoterapia v následnej línii liečby:				
Atezolizumab	Nie	40%	nie	
B) Chemoterapia v následnej línii liečby:				
Docetaxel	60%		60%	
Karboplatina	3%		3%	
Pemetrexed	0		0	
	20%		20%	
Iné (definovať)	17%		17%	
Spolu	100%		100%	

Dodatočné otázky č. 2:

1. Aký podiel (%) pacientov s NSCLC na Slovensku je v súčasnosti testovaný na všetky tri genetické alterácie: EGFR, ALK a ROS1? Ak sa výraznejšie líšia medzi podskupinami, uveďte, prosím, približné percento testovaných pacientov pre tieto podskupiny NSCLC:

- akákoľvek histológia + PD-L1 \geq 50 %
- skvamózna histológia + PD-L1 1–49 %
- neskvamózna histológia + PD-L1 1–49 %

Líši sa tento podiel v závislosti od klinickej situácie: lokálne pokročilé versus metastatické ochorenie? V prípade, že áno, uveďte odhadované percentá pre každú podskupinu a každý klinický stav oddelene. U akého podielu pacientov by ste očakávali negatívny výsledok vo všetkých troch génoch (osobitne pre podskupiny a klinickú situáciu, ak sa výrazne líšia).

Odpoveď klinickej odborníčky: asi 70% pacientov s NSCLC má všetky 3 testovania, pričom väčšinu testovaných tvoria pacienti s neskvamóznou histológiou. U skvamózneho karcinómu je výskyt EGFR, ALK a ROS1 veľmi nízky, pod 5%, a preto sa väčšina prípadov netestuje.

- A) akákoľvek histológia + PD-L1 \geq 50 % 70%
- B) skvamózna histológia + PD-L1 1–49 % 30%
- C) neskvamózna histológia + PD-L1 1–49 % 80%

Líši sa tento podiel v závislosti od klinickej situácie: lokálne pokročilé versus metastatické ochorenie? nie

U akého podielu pacientov by ste očakávali negatívny výsledok vo všetkých troch génoch (osobitne pre podskupiny a klinickú situáciu, ak sa výrazne líšia): u skvamózneho karcinómu na 95% negatívny výsledok v EGFR, ALK a ROS1.

2. Sú pacienti s NSCLC štandardne testovaní súčasne na všetky tri alterácie, alebo je v bežnej praxi primárne realizované testovanie EGFR a ALK, pričom vyšetrenie ROS1 sa dopĺňa u pacientov samostatne (napr. po negatívnom náleze EGFR a ALK alebo za špecifických klinických okolností)?

Odpoveď klinickej odborníčky: áno, testuje sa postupne, ak sa nájde pozitívny výsledok v EGFR, ďalej sa nepostupuje, ak nie, ide testovanie ALK, potom ROS1 /napr. MBC Martin/ možno niektoré laboratória testujú všetko súčasne, aby urýchlili výsledky /myslím napr. Unilabs/

3. Zvyšuje sa podľa vašej skúsenosti počet pacientov s NSCLC testovaných na genetické alterácie EGFR, ALK a ROS1 z roka na rok? Očakávate v najbližšom období ďalší nárast testovania týchto alterácií? Zároveň prosíme uviesť, či predpokladáte dodatočný nárast v súvislosti s prípadnou kategorizáciou lieku Libtayo, a ak áno, v akom približnom rozsahu.

Odpoveď klinickej odborníčky: áno, lebo sa zlepšuje endoskopická diagnostika a pneumológovia berú väčšie vzorky eventuálne opakujú vyšetrenie, aby bolo dost bioptického materiálu na všetky genetické testy (limitáciu genetického pretestovania boli malé nedostatočné nádorové vzorky)

Vstup klinickej odborničky B

Liečivo **cemiplimab (Libtayo) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny** na liečbu dospelých pacientov **s lokálne pokročilým** (ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu) **alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc v 1. línii**, exprimujúcim PD-L1 (vo $\geq 1\%$ nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Milada Veselá, MPH.
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinov
Pracovná pozícia	zástupca prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[REDACTED]
Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>1. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe cemiplimabom lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu pľúc sú hlavné ciele registračnej klinickej štúdie EMPOWER Lung-3 - randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom skúšaní bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore sú hlavné ciele: OS (Medián v mesiacoch (95% IS) 21,9 (17,3; NE) 12,6 (10,3; 16,4) Pomer rizík (95% IS) 0,55 (0,39; 0,78), PFS (Medián v mesiacoch (95% IS) 8,5 (6,7; 10,7) 5,5 (4,3; 6,2) a ORR (ORR (95% IS) 47,9 (41,1; 54,8) 22,7 (15,3; 31,7), ktoré splnili očakávania.</p> <p>2. Klinicky významná odpoveď v prvej línii je dokázaná. Kombinovaná liečba cemiplimab a chemoterapia vedie k predĺženiu OS (celkového prežívania pacientov). ORR (miera objektívnej odpovede) bola publikovaná v prospech kombinovanej liečby cemiplimabu a chemoterapie.</p> <p>3. Hodnotené liečivo cemiplimab má klinický prínos v prvej línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu pľúc (NSCLC) s PD-L1 vo $\geq 1\%$ nádorových buniek.</p>
A0023	

<p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. Na Slovensku sú už prezentované počty pacientov na liečbu imunoterapiou v prvej línii NSCLC (monoterapia aj kombinovaná liečba), celkové počty pacientov sa veľmi nezmenia, pretože budú liečení viacerými možnosťami imunoterapie podľa rozhodnutia každého klinického onkológa na základe indikačných obmedzení. . Pribudne menší počet pacientov s lokálne pokročilým NSCLC nevhodných na liečbu rádioterapiou.</p> <p>2. Nie.</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nepoužívame liečivo vôbec , ani v off label indikáciách.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Viete odhadnúť ich zastúpenie v slovenskej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Ochorenie je diagnostikované biopsiou (odber nádorového tkaniva) : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Patológ reflexne vyšetruje PD-L1.</p> <p>2. V súčasnej klinickej praxi sa používa v indikácii metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc v prvej línii chemoterapia, kombinovaný platinový režim s pridaním pembrolizumabu ale iba s PD-L1 0-49% a u skvamocelulárnej histológie PD-L1 1-49% až od 1.12.2025 .</p> <p>3. Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines. Sú aktualizované pravidelne, problematika liečby pľúcneho karcinómu je veľmi zložitá a tieto odporúčenia zostavuje veľký tím ľudí. Na Slovensku je medzi kolegami spokojnosť s ESMO odporúčeniami.</p> <p>4. Po zlyhaní kombinovanej liečby chemo-imunoterapie nasleduje monoterapia chemoterapie. Prípadne zaradenie pacienta do klinických skúšaní.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti určenej na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne na ambulancii klinickej onkológie.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Pacienti s PD-L1 nad 50%, ktorí sú rizikovní na monoterapiu imunoterapiou: podľa klinických pozorovaní sú to pacienti s veľkým rozsahom ochorenia, nefajčiari – odporúčania ESMO sú v tejto skupine kombinované režimy chemoterapie s imunoterapiou. Pacienti s pokročilým NSCLC nevhodným na liečbu rádioterapiou sa liečia t.č. chemoterapiou.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s</p>	<p>Implementácia hodnoteného liečiva je prínosná. V prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc je potrebné indikovať najefektívnejšiu liečbu ako prvá lúnia. U pacientov s NSCLC bez targetabilných mutácií je indikovaná liečba chemoterapiou s imunoterapiou podľa odporúčaní ESMO pri výkonnostnom stave PS 0-1 bez ohľadu na hodnoty PD-L1. Túto možnosť pre pacientov s PD-L1 nad 50% by bolo možné využiť v prípade možnosti liečby hodnoteného liečiva (cemiplimab) s chemoterapiou a taktiež u malej skupiny pacientov s pokročilým NSCLC nevhodným na rádioterapiu.</p>

Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kategorizovanú liečbu by mohol predpisovať každý klinický onkológ, hoci myšlienka realizácie komplexných onkologických centier, ktoré sú v súčasnosti moderným trendom (pre Slovensko je vzorom Masarykov onkologický ústav v Brne), kde by sa sústreďovali onkologickí pacienti s náročnými a nákladnými liečbami by mohla byť veľmi užitočná v racionálnej indikácii onkologickej liečby.
Ďalšie otázky	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je definovaná podskupina pacientov s lokálne pokročilým NSCLC, ktorí nie sú vhodní na definitívnu chemorádioterapiu? Aký je % podiel týchto pacientov? Podľa akých kritérií sa rozhoduje o vhodnosti na definitívnu chemorádioterapiu? 2. Podľa súčasných ESMO odporúčaní sa pre túto podskupinu pacientov uvádzajú 2 prístupy liečby (samotná RT alebo sekvenčná chemorádioterapia). Ako sú na Slovensku v súčasnosti liečení títo pacienti? Boli by primárne liečení chemoterapiou, alebo skôr podstupujú rádioterapiu RT, alebo chemo+RT? Viete odhadnúť podiely jednotlivých režimov? 3. Sú na Slovensku pacienti s lokálne pokročilým NSCLC, ktorí by za nejakých okolností dostávali imunoterapiu? Ak áno, sú liečení rovnako ako pacienti s metastatickým NSCLC? Aký je % podiel imunoterapie u týchto pacientov? 4. Boli by pacienti s lokálne pokročilým NSCLC nevhodní na definitívnu chemorádioterapiu kandidátmi na liečbu cemiplimabom v kombinácii s CHT? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. V prípade klinického štádia III NSCLC je pacient hodnotený multidisciplinárnym tímom, kde je prítomných viac ako 5 špecialistov (hrudný chirurg, klinický onkológ, radiačný onkológ, pneumológ, anesteziológ, patológ, intervenčný rádiológ, intervenčný pneumológ). V SR sú takéto MDT tímy v UNB Ružinov v spojení s NOU Bratislava, Martin v spojení s Banskou Bystricou a VOU Košice. U pacientov v III štádiu NSCLC nevhodných na operáciu sa rozhoduje radiačný onkológ spolu s klinickým onkológom ohľadne chemorádioterapie. Táto liečba ak je vhodná pre pacienta má prednosť pred samotnou systémovou liečbou chemoterapiou a imunoterapiou. Po chemorádioterapii nasleduje konsolidačná liečba, ktorá je v SR kategorizovaná. 2. Chemorádioterapia je liečba prvej voľby, ale veľa pacientov nie je schopných či už pre výkonnostný stav alebo pre komorbidity podstúpiť tento typ liečby a potom sa liečia sekvenčne : najprv chemoterapia, potom rádioterapia. V prípade kontraindikácie rádioterapie (zlé funkčné parametre pľúc, komorbidity, rozsah ochorenia, výkonnostný stav) je indikovaná systémová liečba. Pacientov nevhodných na rádioterapiu nie je veľa. 3. Pacienti s lokálne pokročilým ochorením by mali dostávať iba systémovú liečbu v prípade kontraindikácií na rádioterapiu. Pacienti sú liečení systémovou liečbou podľa indikácií jednotlivých liečiv. 4. V prípade skúmaného liečiva cemiplimab sa otvára možnosť liečby chemoterapiou a imunoterapiou pre túto skupinu pacientov ako prvá línia liečby.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Liečba imunoterapiou predlžuje celkové prežívanie pacientov, ktorí nemajú targetabilné mutácie. Postupne sa dostáva do všetkých možností liečby u NSCLC (perioperačné režimy, adjuvantné režimy, konsolidačné režimy,	

systémové liečby pokročilých a metastatických štádií). Je etické riadiť sa najnovšími poznatkami medicíny a nasledovať v klinickej praxi v SR registrované režimy v EU. Vysoká efektivita imunoterapie u NSCLC, ktorá je už 10 rokov v klinickej praxi je základom liečebných režimov.

- Pri 5-ročnom sledovaní štúdia EMPOWER-Lung 3 naďalej preukazuje trvalé dlhodobé zlepšenie prežívania pri použití cemiplimabu s chemoterapiou v porovnaní s chemoterapiou (medián OS: 21,1 mesiaca oproti 12,9 mesiaca, HR=0,66) ako terapie prvej línie pre pokročilý a metastatický NSCLC. Dlhodobé zlepšenie prežívania sa pozorovalo bez ohľadu na histológiu. Bezpečnostný profil cemiplimabu s chemoterapiou bol vo všeobecnosti v súlade s predtým hlásenými údajmi.
- Zaradenie do indikácií v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu pľúc skúmaným liečivom (cemiplimab) a chemoterapiou hodnotím kladne. Skupine pacientov, ktorí nemôžu absolvovať liečbu rádioterapiou a rizikovej skupine pacientov s PD-L1 nad 50% pomôže zaradenie tejto liečebnej kombinácie v dokázanom predĺžení celkového prežívania. Taktiež pre klinických onkológov sa otvára možnosť výberu najvhodnejšieho liečiva podľa vlastného uváženia u metastatického NSCLC s PD-L1 vo $\geq 1\%$ nádorových buniek.
- Konvenčná chemoterapia bez kombinácie s imunoterapiou dosiahla maximálne možnosti svojej účinnosti. Výrazné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania je možné za pomoci imunoterapie.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Klinickú odborníčku B sme po obdržaní dotazníka požiadali o konzultácie v dodatočných otázkach, ktoré vyvstali v priebehu hodnotenia. Boli zodpovedané prostredníctvom e-mailovej komunikácie (NIHO otázky sú uvedené kurzívou).

Dodatočné otázky č. 1:

1. *V prípade, ak sa v klinickej praxi na Slovensku využíva chemoterapia na báze platiny, považujete jednotlivé liečivá (cisplatina/karboplatina) za zameniteľné v predmetnej indikácii? Ak nie v akom pomere sa používajú, popripade v akých prípadoch?*

Odpoveď klinickej odborníčky: Cisplatina a karboplatina sú zameniteľné v predmetnej indikácii – každá má iný profil toxicity, využívajú sa obe.

2. *Aké konkrétne platinové kombinácie sa v praxi najčastejšie využívajú pri:*
 - *skvamóznom NSCLC (napr. karboplatina + paklitaxel?)*

Odpoveď klinickej odborníčky: Používa sa najviac karboplatina a paklitaxel.

- *neskvamóznom NSCLC (napr. karboplatina + pemetrexed alebo cisplatina + pemetrexed?)*

Odpoveď klinickej odborníčky: Používa sa platina a pemetrexed, vychádza sa z registračných štúdií a následne registrácie liečby v SPC.

3. *U ktorej skupiny pacientov by sa podávala aj samotná chemoterapia na báze platiny bez imunoterapie?*

Odpoveď klinickej odborníčky: Pacienti v metastatickom štádiu NSCLC sú liečení samotnou chemoterapiou bez imunoterapie ak majú kontraindikácie k imunoterapii: užívajú liečbu kortikoidmi pre iné ochorenie, majú autoimunitné ochorenie, ktoré zväži indikujúci lekár ako kontraindikácia k imunoterapii. Pacienti so skvamocelulárnym NSCLC s PD-L1 : 0% nie sú indikovaní na liečbu chemo- imunoterapiou s pembrolizumabom podľa kategorizácie v SR, nie v EU. Taktiež je registrovaná liečba v EU v monoterapii Atezolizumab pri PD-L1 menej ako 50% podľa klinickej štúdie IPSOS, keď nie sú vhodní na kombinovaný režim s chemoterapiou – v SR nie je kategorizácia.

4. *Ďalej by sme Vás chceli poprosiť o upresnenie, aká druholíniová liečba sa aktuálne používa resp. sa bude používať (v prípade režimu s cemiplimabom) pri lokálne pokročilom a metastatickom NSCLC na Slovensku po zlyhaní podľa jednotlivých definovaných podskupín pacientov. Viete uviesť približné percentuálne zastúpenie uvedených režimov v 2L liečby?*

Odpoveď klinickej odborníčky: Nemám štatistické podklady a pacienti v SR zatiaľ iba teraz ukončujú dvojročné liečebné režimy s imunoterapiou, takže skúsenosti nemám tiež. Pacienti, ktorí budú liečení v prvej línii cemiplimabom a chemoterapiou, budú mať v prípade progresie v 2. línii liečbu prevažne docetaxelom. Pacienti, ktorí ukončili dvojročný blok liečby s imunoterapiou a sú hodnotení ako dlhodobá stabilizácia je možnosť uvažovať o liečbe imunoterapiou. Pacienti liečení v prvej línii chemoterapiou ak majú dobrý výkonnostný stav, tak sa liečia

v druhej línii imunoterapiou atezolizumabom. Týchto pacientov teraz máme, ale postupne klesajú, pretože sa rozširujú indikácia na imunoterapiu. Pacienti liečení v prvej línii imunoterapiou v monoterapii majú potom druhú línii liečbu chemoterapiou, môžu mať aj platinový režim alebo monoterapiu. Prikladám ESMO odporúčania. Sú stále aktualizované a riadime sa nimi, ak nám kategorizácie dovoľia. Ako vidíte hodnotenia retreatmentu imunoterapiou po zlyhaní imunoterapie sú zlé a nemajú veľký zmysel. Sú tam zapísané, pretože ak je pacient viac ako rok v remisii mohol by v tomto prípade profitovať z retreatmentu. Liečba pľúcneho karcinómu je zložitá a myslím si, že rozhodovanie patrí do rúk špecialistov na túto diagnózu. Lekári v centrách na liečbu pľúcneho karcinómu nemajú informácie ako sa lieči táto diagnóza v celej SR.

Dodatočné otázky č. 2:

1. *Aký podiel (%) pacientov s NSCLC na Slovensku je v súčasnosti testovaný na všetky tri genetické alterácie: EGFR, ALK a ROS1? Ak sa výraznejšie líšia medzi podskupinami, uveďte, prosím, približné percento testovaných pacientov pre tieto podskupiny NSCLC:*

- akákoľvek histológia + PD-L1 ≥ 50 %
- skvamózna histológia + PD-L1 1–49 %
- neskvamózna histológia + PD-L1 1–49 %

Líši sa tento podiel v závislosti od klinickej situácie: lokálne pokročilé versus metastatické ochorenie? V prípade, že áno, uveďte odhadované percentá pre každú podskupinu a každý klinický stav oddelene. U akého podielu pacientov by ste očakávali negatívny výsledok vo všetkých troch génoch (osobitne pre podskupiny a klinickú situáciu, ak sa výrazne líšia).

Odpoveď klinickej odborníčky: Vyšetrenie PD-L1 patrí k základným informáciám o ochorení NSCLC, preto je každý pacient nezávisle od štádia ochorenia testovaný. Vyšetrenie EGFR, ALK, ROS1 je štandard u každého pacienta s nonskvamóznym NSCLC, nezávisí od štádia ochorenia. Tieto vyšetrenia sú potrebné k začatiu liečby aj adjuvantnej aj k liečbe pokročilého ochorenia. Je to podmienka žiadosti o liečbu imunoterapiou. Vyšetrenie EGFR, ALK, ROS1 u pacienta so skvamóznym NSCLC je v niektorých pracoviskách štandard a vyšetrenie prebieha reflexne už od patológov sa odosiela na analýzu a na niektorých pracoviskách až po požiadaní onkológom. Nie je potrebné tieto vyšetrenia zrealizovať pred liečbou imunoterapiou. UNB Ružinov spolupracuje s UNILABS a pretože sme pracovisko špecializované na karcinóm pľúc, spolupracujeme aj na výskumných projektoch, tak my máme PD-L1, ALK, ROS1, EGFR vyšetrené u 100% pacientov s NSCLC, ktorí majú vhodný histologický materiál. Z cytologického vyšetrenia sa PD-L1 nestanovuje. Predpokladám, že aj iné pracoviská v SR stanovujú PD-L1 všetkým pacientom s NSCLC. U akého podielu pacientov by ste očakávali negatívny výsledok vo všetkých troch génoch (osobitne pre podskupiny a klinickú situáciu, ak sa výrazne líšia). V odbornej literatúre v európskej populácii je presne určené aké percentá pacientov majú špecifické mutácie a aj percentuálne rozdelenie PD-L1 pozitivity. Tak sa vyskytujú aj u nás.

2. *Sú pacienti s NSCLC štandardne testovaní súčasne na všetky tri alterácie, alebo je v bežnej praxi primárne realizované testovanie EGFR a ALK, pričom vyšetrenie ROS1 sa dopĺňa u pacientov samostatne (napr. po negatívnom náleze EGFR a ALK alebo za špecifických klinických okolností)?*

Odpoveď klinickej odborníčky: Ak sa testuje tak všetko naraz v UNILABS. Inde v SR neviem odpovedať. Laboratóriá sú všetky súkromné a nie je žiadne pravidlo na testovanie, nie je prepojenosť výsledkov pre lekárov (niekedy sa robia aj duplicitne...).

3. *Zvyšuje sa podľa vašej skúsenosti počet pacientov s NSCLC testovaných na genetické alterácie EGFR, ALK a ROS1 z roka na rok? Očakávate v najbližšom období ďalší nárast testovania týchto alterácií? Zároveň prosíme uviesť, či predpokladáte dodatočný nárast v súvislosti s prípadnou kategorizáciou lieku Libtayo, a ak áno, v akom približnom rozsahu.*

Odpoveď klinickej odborníčky: Počet pacientov sa nezvyšuje. Neočakávam nárast testovaní. Testovania PD-L1 realizujú patológovia - to je všetko v poriadku v celej SR. Rada by som očakávala poriadok v tom : kde testovať molekulárno-genetické alterácie, ako testovať a čo a kedy testovať. My z Bratislavy testujeme PCR metodikou v Košiciach. Radi by sme testovali metodikou NGS v OUSA Heydukova Bratislava. Trnava testuje v OUSA Heydukova. NOU testuje v OUSA Heydukova. Všetky molekulárno genetické testovania sú v rukách súkromných spoločností a dohôd so zamestnávateľom. Pacienti putujú na rôzne onkologické pracoviská a výsledky z molekulárnej genetiky sú niekedy ťažko získateľné alebo aj duplikované.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva cemiplimab (Libtayo) komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu číslo 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 27.01.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 26.02.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie FEM1, FEM2 a FEM3 o samostatné modelovania OS a PFS v ramenách CEM + PBC a PBC na základe priamych údajov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2, aktualizácia FER o výber vhodnej extrapolácie pre každú podskupinu a výsledky z FEM pre porovnanie s komparátorom PLA + PBC.	DR doplnil FEM1, FEM2 a FEM3 o samostatné modelovanie PFS a OS pre ramená CEM + PBC a PBC na základe priamych údajov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2. Zároveň aktualizoval FER o výber vhodnej extrapolácie pre jednotlivé podskupiny a doplnil výsledky porovnania s komparátorom PBC.	Odpoveď akceptujeme .
Doplnenie FEM1, FEM2 a FEM3 o samostatné modelovanie TTD v ramenách CEM + PBC a PBC na základe priamych údajov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2, aktualizácia FER o výber vhodnej extrapolácie pre každú podskupinu a výsledky z FEM pre porovnanie so všetkými komparátormi.	DR doplnil FEM1, FEM2 a FEM3 o modelovanie TTD pre ramená CEM + PBC a PBC na základe priamych údajov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2. Zároveň však pre imunoterapie (vrátane CEM) zachoval modelovanie TTD podľa PFS krivky (t.j TTD=PFS) z dôvodu konzistentnosti medzi komparátormi a rozdielov medzi protokolom štúdie a slovenskou klinickou praxou. Pre rameno PBC použil priame TTD dáta bez potreby extrapolácie a aktualizoval FER.	Odpoveď akceptujeme . Zachovaný prístup TTD = PFS pre imunoterapie nezodpovedá priebehu liečby v klinickej štúdii a môže ovplyvniť odhad nákladov a prínosu, hoci lepšie reflektuje slovenskú klinickú prax.
Doplnenie komparátoru PEM + PBC do FEM2 pre podskupinu (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1-49%), a následné zapracovanie do BIA, aktualizácia FER o výsledky pre porovnanie voči komparátoru PEM + PBC a výber vhodných extrapolácií v porovnaní.	DR doplnil FEM2 o komparátor PEM + CHT a zapracoval ho aj do modelu BIA. Zároveň aktualizoval FER o výsledky porovnania a výber vhodných extrapolácií. DR zároveň poskytol aktualizovanú verziu publikácie Ondrušová et al. (2025a), ktorá obsahovala údaje aj pre komparátor PEM + PBC pre 2. podskupinu.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 29.01.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 04.02.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetlenie rozdielov medzi percentami trhových podielov uvedenými v modeli BIA a vo FER vrátane objasnenia predpokladov, na základe ktorých boli jednotlivé hodnoty stanovené v prvom roku hodnotenia (2025).	DR uvádza, že rozdiely v % trhových podieloch vyplývajú z odlišného účelu údajov: hodnoty v modeli BIA predstavujú očakávané trhové podiely pre rok 2025 (t. j. nie percentuálne zastúpenie liečby v čase realizovania prieskumu), zatiaľ čo údaje vo FER odrážajú aktuálne zastúpenie liečebných režimov v čase realizácie prieskumu. Obe sady údajov vychádzajú z rovnakého kvalitatívneho prieskumu, pričom podľa DR sa očakávané podiely výrazne nelíšia od aktuálnych.	Odpoveď akceptujeme aj vzhľadom na to, že predpoklady za rok 2025 nevstupujú do modelu BIA.

<p>Objasnenie rozdielov medzi hodnotami penetrácie trhu uvedenými v prieskume Pharm-In a údajmi použitými v BIA v podskupinách (Podskupina 1 (akýkoľvek histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 \geq 50 %), Podskupina 2 (skvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1 - 49 %), Podskupina 3 (neskvamózny histologický podtyp NSCLC, expresia PD-L1 1 - 49 %)) a vysvetlenie nízkej predpokladanej penetrácie režimu CEM + PBC najmä v 2. a 3. podskupine, ako aj zohľadnenie zaradenia PEM + PBC v 2. podskupine od 12/2025 do ZKL.</p>	<p>DR uviedol, že rozdiely medzi údajmi z prieskumu Pharm-In a hodnotami v modeli BIA vyplývajú z odlišného použitia vstupov: tabuľky v publikácii prezentujú priame odpovede odborníkov, zatiaľ čo model BIA pracuje s upravenými odhadmi validovanými DR a zohľadňujúcimi očakávaný vývoj po zaradení lieku. V podskupine 2 je nižšia penetrácia CEM + CHT vysvetlená zaradením PEM + CHT do ZKL a preferenciou klinikov pre tento režim, pričom podobný prístup bol aplikovaný aj v 1. a 3. podskupine.</p>	<p>Odpoveď DR neakceptujeme. Hoci DR vysvetľuje rozdiely úpravou vstupov na základe expertného odhadu a očakávaného vývoja, použité hodnoty penetrácie trhu sa významne odlišujú od údajov z pôvodnej publikácie Pharm-In, pričom tieto rozdiely neboli dostatočne metodicky odôvodnené.</p>
<p>Vysvetlenie zdroja a typu použitých utilít vo FEM (EQ-5D-3L vs. EQ-5D-5L) a jednoznačne uviesť použitý metodický postup mapovania v ekonomickom modeli.</p>	<p>DR potvrdil, že FEM využívajú utility EQ-5D-3L, mapované z EORTC QLQ-C30 pomocou algoritmu Longworth et al. (2014) s UK tarifou.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

<p>Požadované doplnenia Dátum poslania: 31.03.2026</p>	<p>Odpoveď DR Dátum odpovede: 09.04.2026</p>	<p>Vyhodnotenie odpovede DR</p>
<p>Objasnenie predpokladov použitia rovnakého percenta pacientov na udržiavacej liečbe PEME v cykloch s imunoterapiou (cykly 4 – 24) aj po jej ukončení (cykly 25 – progresia) naprieč podskupinami a doplnenie percentuálneho zastúpenia podľa histologických podtypov zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časť 2.</p>	<p>DR uviedol, že podiel pacientov na udržiavacej liečbe PEME nie je jednotný naprieč všetkými podskupinami, pričom v 2. podskupine je nastavený odlišne, zatiaľ čo v 1. a 3. podskupine vychádza z globálneho modelu a reprezentuje celú ITT populáciu zo štúdie EMPOWER-Lung 3, časti 2. Tento prístup bol zvolený z dôvodu nedostupnosti detailných dát pre jednotlivé podskupiny.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme, avšak použitie rovnakého podielu pacientov na udržiavacej liečbe PEME v 1. a 3. podskupine, ktoré vychádza z nedostatku dostupných dát pre jednotlivé podskupiny, prináša neistotu vzhľadom na možné rozdiely medzi histologickými podtypmi.</p>