

Liečivo durvalumab (Imfinzi) v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom žlčových ciest v prvej línii projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36646; ATC skupina: L01FF03; ŠÚKL kód: 9354C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 05.08.2025*

Autori: Ing. Milan Piroš, PhD. ; Mgr. Henrieta Oravcová, PhD.; Mgr. Marek Juračka; Lucia Grajcarová, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie (DR) doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo durvalumab (Imfinzi) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t. j. 28.03.2025. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 29.03.2025), t.j. termín 05.08.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplýnú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Imfinzi aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Imfinzi je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Imfinzi zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 05.08.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá MZ SR. Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36646>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Imfinzi. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Karcinóm žlčových ciest (z angl. biliary tract cancer, BTC) označuje heterogénnu skupinu zhubných nádorov tráviaceho traktu, ktoré vznikajú v žlčníku a žlčových cestách. Patrí k pomerne vzácnym zhubným ochoreniam ($\leq 1\%$ všetkých prípadov zhubných nádorov), pre ktoré je charakteristická neskorá diagnostika, rezistencia na známu systémovú terapiu a zlá prognóza. Frekvencia výskytu BTC narastá so starnutím populácie, pričom najvyšší výskyt je medzi 60. – 80. rokom života. Ochorenie sa vyskytuje častejšie u mužov, až na nádory žlčníka, ktoré sú častejšie u žien.

Chirurgický zákrok je v súčasnosti jedinou liečebnou možnosťou, ktorá môže viesť k vyliečeniu BTC. V dôsledku dlhého bezpríznakového obdobia býva väčšina pacientov s BTC ($> 80\%$) diagnostikovaná až v pokročilom štádiu, kedy už nie je možná chirurgická liečba najmä v dôsledku prítomnosti metastáz, vyššieho veku či závažných pridružených ochorení.

BTC má nepriaznivú prognózu, pričom sa uvádza 5-ročné prežívanie len u $10\% - 17\%$ prípadov. Celkové prežívanie závisí od lokalizácie primárneho nádoru a štádia ochorenia. Existujúca liečba sa preto zameriava na oddialenie rozvoja ochorenia, zvýšenie kvality života a predĺženie celkového prežívania.

DR požiadal 28.03.2025 o úhradu lieku Imfinzi (liečivo durvalumab) pre balenie con inf 1x10 ml/500 mg (liek.inj.skl.) v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou na liečbu prvej línie neresekovateľného alebo metastatického karcinómu žlčových ciest s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Imfinzi v predmetnej indikácii v 11/2022.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva durvalumab (liek Imfinzi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom žlčových ciest na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo durvalumab (liek Imfinzi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva durvalumab (liek Imfinzi)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: - Karcinóm vnútropečeňových žľazových ciest (Cholangiocarcinóm), Zhubný nádor žlčníka, Zhubný nádor iných a nešpecifikovaných častí žľazových vývodov - MKCH-10²: C22.1, C23 a C24. Populácia podľa EMA: - V kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou indikované dospelým na liečbu prvej línie neresekovateľného alebo metastatického karcinómu žľazových ciest. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: - V kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou na liečbu prvej línie neresekovateľného alebo metastatického karcinómu žľazových ciest. - Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. - Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). MeSH³: Cholangiocarcinoma, Gallbladder Neoplasms, Bile Duct Neoplasms
Intervencia (z angl. Intervention)	Durvalumab (DUR) + gemcitabín (GEM) + cisplatina (CPT) DUR je plne ľudská monoklonálna protilátka typu imunoglobulínu G1 kappa. Selektívne blokuje interakciu ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death ligand-1, PD-L1), čím má posilniť protinádorové imunitné odpovede a zvýšiť aktiváciu T-buniek. Dávkovanie: 1 500 mg intravenózne (i.v.) v kombinácii s chemoterapiou každé 3 týždne (21 dní) až 8 cyklov, po ktorých nasleduje v udržiavacej fáze v dávke 1 500 mg i. v. každé 4 týždne ako monoterapia. GEM je chemoterapia, ktorá narúša tvorbu DNA v rakovinových bunkách tým, že blokuje tvorbu stavebných látok DNA a zároveň sa zabudováva do DNA, čím zastaví jej ďalšie kopírovanie. Týmto spôsobom má zastaviť delenie nádorových buniek. Dávkovanie: DR predpokladá dávkovanie 1 000 mg/m² v 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní) počas 8 cyklov formou 30-minútovej i.v. infúzie . CPT je podporná chemoterapia na báze platiny. Inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Dávkovanie: DR predpokladá dávkovanie 25 mg/m² v 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní) počas 8 cyklov formou 6 – 8-hodinovej i.v. infúzie. MeSH: durvalumab, gemcitabine, cisplatin
Komparátor (z angl. Control)	Gemcitabín (GEM) + cisplatina (CPT) DR predpokladá rovnaké dávkovanie liečiv ako v prípade, keď sú tieto liečivá súčasťou intervencie. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov na liečbu neresekovateľného alebo metastatického karcinómu žľazových ciest na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: gemcitabine, cisplatin

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

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

Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidity PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 - Imunitne podmienené nežiaduce udalosti Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵, NCCN⁶ a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, SÚKL⁸).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

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

⁶ [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network

⁷ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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