

Liečivo durvalumab (Imfinzi) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou na liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu v prvej línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

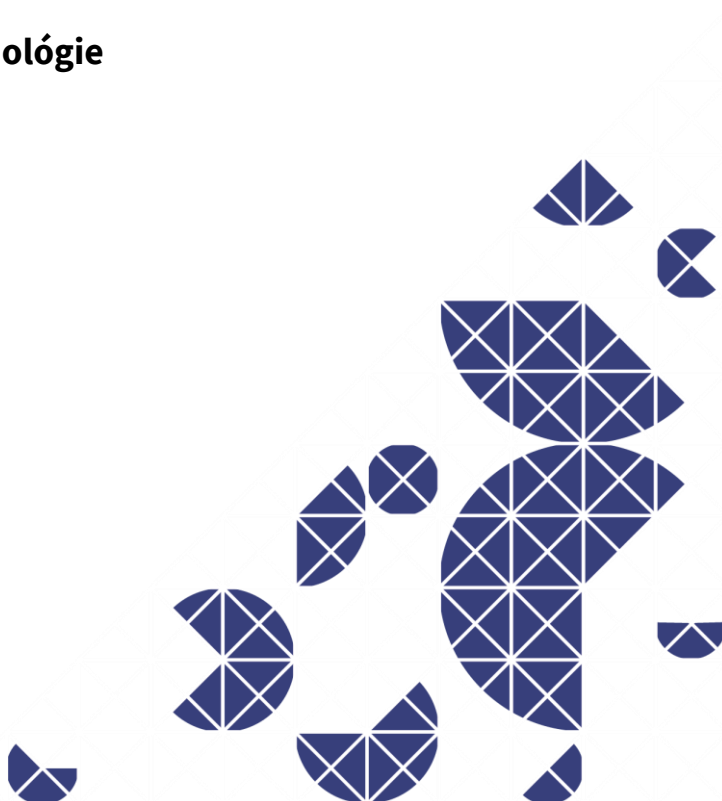
Číslo žiadosti:
36642

ATC skupina:
L01FF03 (L01XC28)

ŠÚKL kód:
9354C

Publikované dňa:
05.08.2025

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie: L172A

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.4. Opis intervencie (B0001)	22
3.5. Registrácia technológií (A0020)	22
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	23
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	23
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	24
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	24
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	25
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	26
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	26
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	27
4.3. Výsledky účinnosti	31
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	34
4.5. Výsledky bezpečnosti	35
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	39
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	39
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	39
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	55
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	57
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	59
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	59
6.2. Základný scenár predložený DR	59
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	61
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	66
7.1. Etická analýza	66
7.2. Organizačné aspekty	67
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	67
7.4. Právne aspekty	68
8. Zdroje	70
9. Appendix	72
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	72
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	72
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	78
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	78
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
---	----

Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií SCLC na základe TNM klasifikácie pre karcinóm pľúc	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	27
Tabuľka 4: Skóre AIC a BIC pre voliteľné extrapolácie OS v modeli	41
Tabuľka 5: Odhad miery prežívania zo štúdie a podľa jednotlivých parametrizácií	44
Tabuľka 6: Skóre AIC a BIC pre voliteľné extrapolácie PFS v modeli	46
Tabuľka 7: Odhad miery PFS podľa jednotlivých parametrizácií.....	48
Tabuľka 8: Hodnoty utilít špecifické pre zdravotné stavy	50
Tabuľka 9: Použité disutility pre AE s uvedenou dĺžkou trvania	50
Tabuľka 10: Skóre AIC a BIC pre voliteľné extrapolácie TTD v modeli	51
Tabuľka 11: Náklady na intervenciu a komparátor	54
Tabuľka 12: Podiel pacientov na jednotlivých liečbach v následnej línii.....	54
Tabuľka 13: Náklady na liečbu v následnej línii.....	54
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	56
Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti v scenári podľa NIHO	57
Tabuľka 16: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	58
Tabuľka 17: Odvodenie pacientov podľa DR - PBVL, incidentná populácia	60
Tabuľka 18: Odvodenie pacientov podľa DR - PBVL, prevalentná populácia	60
Tabuľka 19: Počet pacientov vhodných na liečbu DUR+ETO+KPT/CPT podľa DR.....	60
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	61
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	61
Tabuľka 22: Počet pacientov podľa NIHO	63
Tabuľka 23: Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Imfinzi počas piatich rokov podľa NIHO	64
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	64
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	65

Obrázky

Obrázok 1: Diagnostické postupy a postupy pre stanovenie štádia SCLC podľa odporúčaní ESMO.....	19
Obrázok 2: Odporúčaná liečba ES-SCLC podľa medzinárodných odporúčaní ESMO	20
Obrázok 3: Následná liečba pri relapse SCLC podľa odporúčaní ESMO z roku 2021	21
Obrázok 4: Odporúčaná liečba ES-SCLC podľa medzinárodných odporúčaní NCCN	21
Obrázok 5: Dizajn štúdie CASPIAN	28
Obrázok 6: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu CASPIAN	30
Obrázok 7: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli mortalita v ITT populácii - ukazovateľ OS	31
Obrázok 8: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli morbidita v ITT populácii - ukazovateľ PFS.....	32
Obrázok 9: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli kvalita života v ITT populácii - dotazník EORTC QLQ-C30	33
Obrázok 10: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli kvalita života v ITT populácii - dotazník EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13	33
Obrázok 11: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli kvalita života v ITT populácii - dotazník EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13 – čas do zhoršenia klinických príznakov	34
Obrázok 12: Výsledky bezpečnosti v štúdiu CASPIAN, reportované AE, ktoré sa vyskytli	35
Obrázok 13: Štruktúra farmako-ekonomického modelu dodaného DR.....	40
Obrázok 14: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT	42
Obrázok 15: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene ETO+KPT/CPT	43
Obrázok 16: Prežívanie pacientov v modeli podľa DR a podľa NIHO	45
Obrázok 17: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT	46
Obrázok 18: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene ETO+KPT/CPT	47
Obrázok 19: Prežívanie bez progresie pacientov v modeli podľa DR a podľa NIHO	49
Obrázok 20: Voliteľné parametrizácie pre TTD v ramene DUR+ETO+KPT/CPT	52
Obrázok 21: Voliteľné parametrizácie pre TTD v ramene ETO+KPT/CPT	53

Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
AIC	Akaikeho informačné kritérium, z angl. Akaike information criterion
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu, z angl. American Joint Committee on Cancer
ATZ	atezolizumab
AUC	plocha pod krivkou, z angl. area under the curve
BIC	Bayesovské informačné kritérium, z angl. Bayesian information criterion
CAV	cyklofosamid, doxorubicín a vinkristín
CI	konfidenčný interval, z angl. confidence interval
CPT	cisplatina
CT	Počítačová tomografia, z angl. computed tomography
CTCAE	spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti, z angl. common terminology criteria for adverse events
DCO	ukončenie zberu dát, z angl. data cut-off
DSU	z angl. decision support unit
DUR	durvalumab
ECOG PS	výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov, z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EQ-5D-5L	dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede, z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
ES-SCLC	malobunkový karcinóm pľúc - ochorenie v pokročilom štádiu, z angl. extensive stage- small cell lung cancer
ETO	etopozid
EuroQol	medzinárodná sieť výskumníkov EuroQoL zameraná na meranie a hodnotenie zdravotného stavu, z angl. Euro Quality of Life
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
HR	pomer rizík, z angl. hazard ratio
CHMP-EMA	Výbor pre lieky na humánne použitie – Európska lieková agentúra, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use - European Medicines Agency
i.v.	intravenózne
ITT	pacienti, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. intention to treat
IQWiG	Nemecký inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
KM	Kaplan-Meierove
KPT	karboplatina
LDCT	nízkodávková počítačová tomografia, z angl. low-dose computed tomography
LS-SCLC	malobunkový karcinóm pľúc - ochorenie v skoršom štádiu, z angl. limited stage- small cell lung cancer
MEA	dohoda o riadenom vstupe, z angl. managed entry agreement
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc, z angl. non-small cell lung cancer
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu

PCI	profylaktické ožarovanie lebky, z angl. prophylactic cranial irradiation
PD	progresia ochorenia, z angl. progressed disease
PD-L1	ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1, z angl. programmed death-ligand 1
PFS	prežívanie bez progresie, z angl. progression-free survival
PPS	prežívanie po progresii, z angl. post-progression survival
PSM	model rozdeleného prežívania, z angl. partition survival model
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
PT	platina
RDI	relatívna intenzita dávky, z angl. relative dose intensity
RECIST	kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch, z angl. response evaluation criteria in solid tumors
SAE	závažné nežiaduce udalosti, z angl. serious adverse events
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc, z angl. small cell lung cancer
SPC	súhrn charakteristických vlastností
SÚKL	český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
TMB	nádorová záťaž mutácie, z angl. tumour mutational burden
TNM	klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (z angl. primary tumour, nodal, distant metastasis)
TTD	čas do ukončenia liečby, z angl. time to treatment discontinuation
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny, z angl. Union for International Cancer Control
VALG	z angl. Veterans Administration Lung Study Group
VAS	vizuálno-analógová stupnica
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia, z angl. World Health Organization
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Imfinzi v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou na liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu v prvej línii, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 745 eur a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2025.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

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

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer, SCLC) je ojedinelé ochorenie a predstavuje 10 – 15 % všetkých karcinómov pľúc. V pokročilom štádiu (z angl. extensive stage, ES-SCLC) je špecifický rozšírením za hranice jednej oblasti. SCLC je charakteristický rýchlym rastom a metastázovaním do ďalších orgánov. Klinickí odborníci vnímajú prognózu pacientov ako zlú, medián prežívania je 6 - 12 mesiacov a 5-ročné prežívanie je 5 – 10 %. V súčasnosti (k dátumu 08/2025) nie je v SR kategorizovaná žiadna imunoterapia na liečbu tohto ochorenia. Klinickí odborníci upozorňujú, že aktuálna liečba na Slovensku (chemoterapia) zaostáva za medzinárodným štandardom.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **Durvalumab (DUR) + karboplatina (KPT)/cisplatina (CPT) + etopozid (ETO) a následná udržiavacia liečba DUR**
- Komparátormi sú režimy:
 - **KPT + ETO**
 - **CPT + ETO**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie DUR ku kombinácii ETO+KPT/CPT preukázalo štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti samotnej kombinácii ETO+KPT/CPT v ukazovateli celkové prežívanie v štúdiu CASPIAN.**
- Štúdia CASPIAN je randomizovaná, otvorená, pre sponzora zaslepená (do času primárnej analýzy v 03/2019), multicentrická štúdia fázy 3, porovnávajúca účinnosť DUR+ETO+CPT/KPT voči ETO+CPT/KPT.
- **Pacienti užívatelia DUR+ETO+KPT/CPT dosiahli na základe štúdie CASPIAN v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) štatisticky signifikantne lepšie výsledky mortality** oproti pacientom užívajúcim ETO+KPT/CPT. Pri mediáne dĺžky sledovania 39,4 mesiaca bol medián OS 12,9 mesiaca (95 % CI: 11,3-14,7 mesiaca) v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 10,5 mesiaca (95 % CI: 9,3-11,2 mesiaca) v ramene ETO+CPT/KPT. Hodnota **HR** (z angl. hazard ratio, pomer rizík) **pre OS predstavuje 0,71** (95 % konfidenčný interval (z angl. confidence interval; CI) 0,60-0,86; p = 0,0003). V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k úmrtiu u 82,5 % pacientov a v ramene ETO-KPT/CPT u 92,2 % pacientov. Výsledky mortality považujeme na základe vyhlásenia autorov publikácie a klinickej

odborníčky A za klinicky relevantné. Podľa klinickej odborníčky A, nakoľko ide o agresívne ochorenie, za klinicky relevantné predĺženie prežívania je možné považovať predĺženie OS aj o jeden mesiac.

- Výsledky **prežívania bez progresie** v populácii ITT ukazujú, že pri mediáne dĺžky sledovania 25,1 mesiaca bol medián PFS 5,1 mesiaca (95 % CI: 4,7–6,2) v ramene DER+ETO+CPT/KPT a 5,4 mesiaca (95 % CI: 4,8–6,2) v ramene ETO+CPT/KPT. Hodnota **HR pre PFS predstavuje 0,80** (95 % CI: 0,66–0,96, p neuvedené). **Výsledky neboli formálne testované na štatistickú významnosť.** V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k progresii ochorenia alebo úmrtiu u 87 % pacientov a v ramene ETO+CPT/KPT u 88 % pacientov.
- Výsledky mortality a morbidita v populácii ITT považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé.
- **Prínos v kvalite života oproti komparátoru celkovo považujeme za nepreukázaný**, výsledky štúdie však naznačujú potencionálne zlepšenie v niektorých oblastiach. V zmene oproti východiskovej hodnote nastalo štatisticky významné zlepšenie výlučne v symptóme chuť do jedla v ramene DUR+ETO+KPT/CPT oproti ramenu ETO+KPT/CPT (rozdiel -4,5 bodu, 99 % CI: -9,04 až -0,04, p = 0,009), v ostatných symptómoch (kašeľ, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku, únava) nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami. Okrem toho bol hodnotený čas do zhoršenia symptómov, kde bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami vo väčšine pozorovaných parametrov v prospech intervencie. Nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel v celkovej kvalite života medzi ramenami, ani v zmene oproti východiskovej hodnote, ani v čase do zhoršenia symptómov.
- **Z pohľadu bezpečnosti bol výskyt nežiaducich účinkov v oboch ramenách vyvážený** (98 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 97 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT). Závažné nežiaduce účinky boli hlásené u 32 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a u 36 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT. Nežiaduce účinky vedúce k úmrtiu sa vyskytli u 5 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT (z toho 2 % súviseli s liečbou) a 6 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT (z toho 1 % súviseli s liečbou). **Bezpečnosť pokladáme v oboch ramenách za podobnú.**
- **Limitácie a zdroje neistoty** z hľadiska dizajnu štúdie vyplývajú z absencie známych kritérií na výber pacientov so 4 a 6 cyklami chemoterapie v ramene ETO+KPT/CPT, nepovoleného profylaktického ožarovania lebky u pacientov, ktorým bol administrovaný DUR, nepovolenej rádioterapii hrudníka v oboch ramenách pred progresiou ochorenia, otvoreného dizajnu štúdie a absencie formálneho testovania PFS. Riziko skreslenia na úrovni štúdie a pre ukazovateľ OS bolo vyhodnotené ako nízke, pre všetky ostatné ukazovatele ako vysoké. Do štúdie boli zahrnutí výlučne pacienti s ECOG PS 0-1, čo nie je adresované v návrhu indikačného obmedzenia. Z toho dôvodu a z dôvodov, že liečba DUR+ETO+KPT/CPT je podľa ESMO odporúčaná len u pacientov s ECOG PS 0-1 a v tejto skupine pacientov ju odporúča aj klinická odborníčka A, **navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia o podmienku ohľadom výkonnostného stavu pacienta.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Durvalumab pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie v kombinácii s ETO+KPT/CPT nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol režim DUR+ETO+KPT/CPT voči samotnej ETO+KPT/CPT ICUR vo výške 68,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2025 je 68,0-tisíc €/QALY. DUR ani scenári predloženom DR nespĺňa kritériá nákladovej efektívnosti. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 744,97 eur a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.
V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje DUR+ETO+KPT/CPT ICUR voči ETO+KPT/CPT vo výške 97,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. DUR+ETO+KPT/CPT dosahuje klinický prínos voči ETO+KPT/CPT +■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Aby liek Imfinzi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 745 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:
 - Zmena extrapolácie krivky OS v oboch ramenách na Spline Odds (2 uzly) (-27,7-tisíc €/QALY).
 - Nezapočítanie prínosu DUR v PFS modelovaním rovnakej PFS krivky v oboch ramenách (podľa krivky ETO+KPT/CPT (-4,7-tisíc €/QALY).
 - Zmena extrapolácie krivky PFS v oboch ramenách na Spline Odds (2 uzly) (zanedbateľný vplyv).
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Zdrojom neistoty je dlhodobý vplyv liečby na celkové prežívanie a absencia vyprchania liečby, nakoľko dlhodobý účinok liečby nie je známy a zmena modelovania extrapolácií klinických dát, prípadne zapracovanie vyprchania prínosu, významne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- **Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme hrubý dopad na VZP (DUR+ETO+KPT/CPT) v tretí rok vo výške ■■■ mil. € a zároveň čistý dopad (DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO + KPT/CPT) na VZP v tretí rok vo výške ■■■ mil. €.** Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov z nasledujúcich dôvodov:
 - Podľa medzinárodných odporúčaní je liečivo odporúčané len u pacientov s výkonnostným stavom ECOG PS 0 – 1.
 - Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG PS 0 – 1, viac je uvedené v podkapitole 4.6.1.
 - Klinická odborníčka A popisuje, že liečba je vhodná len pre pacientov s dobrým výkonnostným stavom.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.03.2025
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.3.2025
Zverejnenie projektového protokolu	12.06.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	05.08.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva durvalumab (liek Imfinzi) v porovnaní s relevantnými v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu v prvej línii na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo durvalumab (liek Imfinzi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva durvalumab (liek Imfinzi)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MKCH-10¹: C34. • MeSH²: Malignant neoplasm of bronchia and lung Populácia podľa EMA: • IMFINZI je v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línie malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou dospelým na liečbu prvej línie malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).“ • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ) MeSH³: Small Cell Lung Carcinoma
Intervencia (z angl. Intervention)	Durvalumab (DUR) + karboplatina (KPT)/cisplatina (CPT) + etopozid (ETO) a následná udržiavacia liečba DUR • DUR plne ľudská monoklonálna protilátka typu imunoglobulínu G1 kappa. Selektívne blokuje interakciu ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1, čím má posilniť protinádorové imunitné odpovede a zvýšiť aktiváciu T-buniek. DUR sa má podávať intravenózne v iniciačnej fáze v dávke 1 500 mg v kombinácii s chemoterapiou každé 3 týždne počas 4 cyklov a v udržiavacej fáze v dávke 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia. • Deriváty platiny sú koordinačné zlúčeniny obsahujúce platínu, ktoré majú naviazaním sa na DNA potláčať procesy replikácie a transkripcie, čo má viesť k zániku rakovinových buniek. CPT v režime DUR+ETO+KPT/CPT je podávaná intravenózne v dávke 75–80mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

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

	cyklov. KPT je v režime DUR+ETO+KPT/CPT podávaná intravenózne v dávke AUC 5 alebo 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov. ETO patrí medzi cytostatiká a mal by účinkovať v neskorej S-fáze a skorej G2-fáze bunkového cyklu. Dávka ETO u dospelých pacientov v rámci režimu DUR+ETO+KPT/CPT je intravenózne 80 – 100 mg/m² v 1., 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov. MeSH: durvalumab, cisplatin, carboplatin, etoposide
Komparátor (z angl. Control)	KPT + ETO CPT + ETO Dávkovanie liečiv je uvedené vyššie. Liečba ETO+KPT/CPT má dĺžku trvania 4-6 cyklov. MeSH: cisplatin, carboplatin, etoposide
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita 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
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: - Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (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	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské 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.

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 (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov 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 inštitúcií (IQWiG⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup anglickej organizácie Roy Castle Lung Cancer Foundation, spracovaný v hodnotení NICE.

⁵ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

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

Vysvetlenia k 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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 28.05.2025 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie sú brané hodnotenia od EMA, IQWiG a NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 21.05.2025 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (JZ, KC) a kontrolované vedúcimi (MJ, LG).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia EMA a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 12.06.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (12.06.2025) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti, hlavného odborníka MZ SR pre klinickú onkológiu a 2 ďalších odborníkov na liečbu pacientov s predmetným ochorením. Do hodnotenia sa zapojili dvaja z oslovených odborníkov. Jeden z odborníkov nám zároveň odpovedal aj na ciele upresňujúce otázky formou emailu.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 12.06.2025. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 1 organizáciu (Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

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 a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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 a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

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?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
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

Zhubný nádor pľúc (karcinóm pľúc, bronchogénny karcinóm, diagnóza C34. – podľa MKCH-10) je závažné malígne ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách alebo v pľúcnom parenchýme. Celosvetovo bol v roku 2022 karcinóm pľúc prvým najčastejšie diagnostikovým typom rakoviny s najväčším množstvom úmrtí [1]. Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy:

- nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer, NSCLC) – predstavuje 85 % – 90 % všetkých karcinómov pľúc, môže byť rozdelená na typy: skvamózny karcinóm, adenokarcinóm, nediferencovaný veľkobunkový karcinóm;
- malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer, SCLC) – s podielom 10 % – 15 % všetkých karcinómov pľúc, väčšinou sa množí rýchlejšie než NSCLC a na rozdiel od NSCLC patrí medzi ojedinelé ochorenia, tzv. orphan disease [2, 3, 4, 5].

SCLC sa klinicky odlišuje od väčšiny typov NSCLC rýchlym časom zdvojnásobením, vysokou rastovou frakciou a skorým vývojom metastáz. SCLC sa môže klasifikovať ako:

- ochorenie v skoršom štádiu (z angl. limited stage, LS-SCLC) – výskyt v jednej oblasti, ako je napríklad jedna polovica pľúc, ktoré sa dá liečiť rádioterapiou,
- ochorenie v pokročilom štádiu (z angl. extensive stage, ES-SCLC) – karcinóm, ktorý sa rozšíril za hranice jednej oblasti, často vyžadujúci systémovú terapiu [6]. Podľa postupov ESMO je ES-SCLC podľa TNM klasifikácie definovaný ako štádium III alebo IV [7].

Predmetom žiadosti a tohto hodnotenia je SCLC v pokročilom štádiu.

Rizikové faktory ochorenia

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization, WHO) je až v 71 % prípadov hlavnou príčinou vzniku karcinómu pľúc fajčenie. Medzi ďalšie významné rizikové faktory vzniku nádoru pľúc patria faktory

životného a pracovného prostredia ako pasívne fajčenie, expozícia azbestu, arzénu, radónu, polycyklickým aromatickým uhľovodíkom netabakového pôvodu, ionizujúcemu žiareniu a predchádzajúca vlastná alebo rodinná anamnéza výskytu rakoviny pľúc. SCLC sa vyskytuje približne v rovnakom pomere u mužov a u žien, je silno spojený s fajčením tabaku a môže byť spojený s genetickými mutáciami, avšak konkrétne genetické zmeny spôsobujúce SCLC sú stále nejasné. U pacienta s hemoptýzou (vykašliavanie krvi) sa pravdepodobnosť karcinómu pľúc pohybuje od 3- 34 % v závislosti od veku pacienta a histórie fajčenia. Priemerný vek v čase diagnózy karcinómu pľúc je 60 - 79 rokov [2, 6, 7].

Závažnosť a symptómy

SCLC zvyčajne vykazuje najskôr iba nešpecifické príznaky. Medzi ne patrí napr. pretrvávajúci kašeľ, bolesť v hrudi, únava, bolesť kostí, dýchavičnosť a hemoptýza, čo je pripisované skôr pretrvávajúcej nádche alebo zápalu priedušiek. Objavenie sa kašľa u fajčiara alebo bývalého fajčiara by malo vždy vyvolať podozrenie na karcinóm pľúc. Kašeľ je prítomný u 50 - 75 % pacientov s karcinómom pľúc. Hemoptýzu uvádza 15 - 30 % pacientov, u ktorých je diagnostikovaný karcinóm pľúc. SCLC je charakteristický rýchlym rastom a metastázovaním do ďalších orgánov. Najčastejšími miestami vzdialených metastáz sú kostra, nadobličky, mozog a pečeň. Rýchly rast a skorá tvorba metastáz spôsobujú, že SCLC je agresívny a ťažko liečiteľný, nakoľko sa zvyčajne diagnostikuje až v pokročilých štádiách ochorenia. Dôležitým prognostickým faktorom SCLC je rozsah ochorenia pri diagnostike. Pacienti s LS-SCLC majú lepšiu prognózu ako pacienti s ES-SCLC. U pacientov s ES-SCLC je medián prežívania 6 až 12 mesiacov pri súčasnej dostupnej liečbe [6]. Celková miera prežitia po 5 rokoch je 5 % až 10 % [8].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) [7] sa má štádium ochorenia určovať podľa TNM klasifikácie nádorov pľúc (Tabuľka 2). V súčasnosti je aktuálna 8. verzia publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) [9] a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC) [10]. 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).

Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií SCLC na základe TNM klasifikácie pre karcinóm pľúc

Štádium	Skratka TNM	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIB	T1-2N1M0/T3N0M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0/T3N1M0/T4N0-1M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIB	T1-2N3M0/T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz.
IVA	TnNm1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník.
IVB	TnNm1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [11] prevzaté z [12]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa odporúčaní ESMO by pri prvom podozrení na SCLC mala byť posúdená história fajčenia u pacienta, vykonané fyzické vyšetrenie a funkčný test pľúc. Odporúčané laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia, ako aj biopsia nádoru a dodatočné funkčné vyšetrenia sú podrobne opísané na obrázku nižšie (Obrázok 1) [7].

Podľa ESMO v súčasnosti nie je dostupný prediktívny biomarker ochorenia a rutinné testovanie na ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed death-ligand 1, PD-L1) a testovanie nádorovej záťaže mutácie (z angl. tumour mutational burden, TMB) sa v klinickej praxi neodporúča [7].

Obrázok 1: Diagnostické postupy a postupy pre stanovenie štádia SCLC podľa odporúčaní ESMO

History and clinical examination Medical history (including smoking history and comorbidities) PS Physical examination Assessment of paraneoplastic syndromes (especially when initiating immunotherapy)
Laboratory analysis CBC, liver enzymes, sodium, potassium, calcium, glucose, LDH and renal functions tests should be carried out
Imaging CT of the thorax and abdomen should be carried out in all patients; an FDG—PET—CT is optional In case of a suspicion of bone metastasis and no other metastasis, a bone scintigraphy should be carried out unless FDG—PET is available Imaging of the brain (preferably MRI) is mandated in patients with stage I-III disease MRI of the brain is recommended for patients with stage IV disease who are eligible for PCI but who choose not to undergo PCI
Tumour biopsy A diagnosis of SCLC is preferably assessed based on histological examination of a biopsy In case of planned surgery, invasive mediastinal staging is required
Functional assessment Pulmonary function testing (FEV1, VC, DLCO) is required for patients with stage I-III SCLC who are candidates for surgery or RT VO2 max assessment by cycle ergometry should be carried out if surgery is planned when pulmonary function tests are limited

CBC, complete blood count; CT, computed tomography; DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FDG, [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose; FEV1, forced expiratory volume; LDH, lactate dehydrogenase; MRI, magnetic resonance imaging; PCI, prophylactic cranial irradiation; PET, positron emission tomography; PS, performance status; RT, radiotherapy; SCLC, small-cell lung cancer; VC, vital capacity; VO2 max, maximal oxygen uptake.

Zdroj: [7]

Postupy ESMO odporúčajú stanovenie štádia ochorenia podľa klasifikácie TNM, ktorá je podrobnejšie popísaná v tabuľke vyššie (Tabuľka 2) [7].

Preventívny skrining pacientov vo veku 55 – 80 rokov s históriou fajčenia s použitím nízкодávkovej počítačovej tomografie (z angl. low-dose computed tomography, LDCT) nepreukázal prínos v celkovom prežívaní pri ochorení SCLC. Pravdepodobne k tomu prispieva nízka senzitivita LDCT pre skoré štádiá SCLC a tiež agresívny a rýchly rast nádoru pri SCLC, ktorý nemusí byť skriningom zachytený [13].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa klinických odborníkov A a B je ochorenie diagnostikované pneumológom a potvrdené biopsiou: najčastejšie bronchoskopicky (ochorenie je často centrálné uložené a dostupné bronchoskopicky) alebo menej často transtorakálnou punkciou s pomocou CT vyšetrenia (počítačová tomografia, z angl. computed tomography).

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ESMO z roku 2021 [7] pre ES-SCLC pacientov (t. j. pacienti s SCLC v štádiu IV alebo III, ktorí nie sú vhodní na liečbu s kuratívnym zámerom) odporúčajú nasledovné (Obrázok 2):

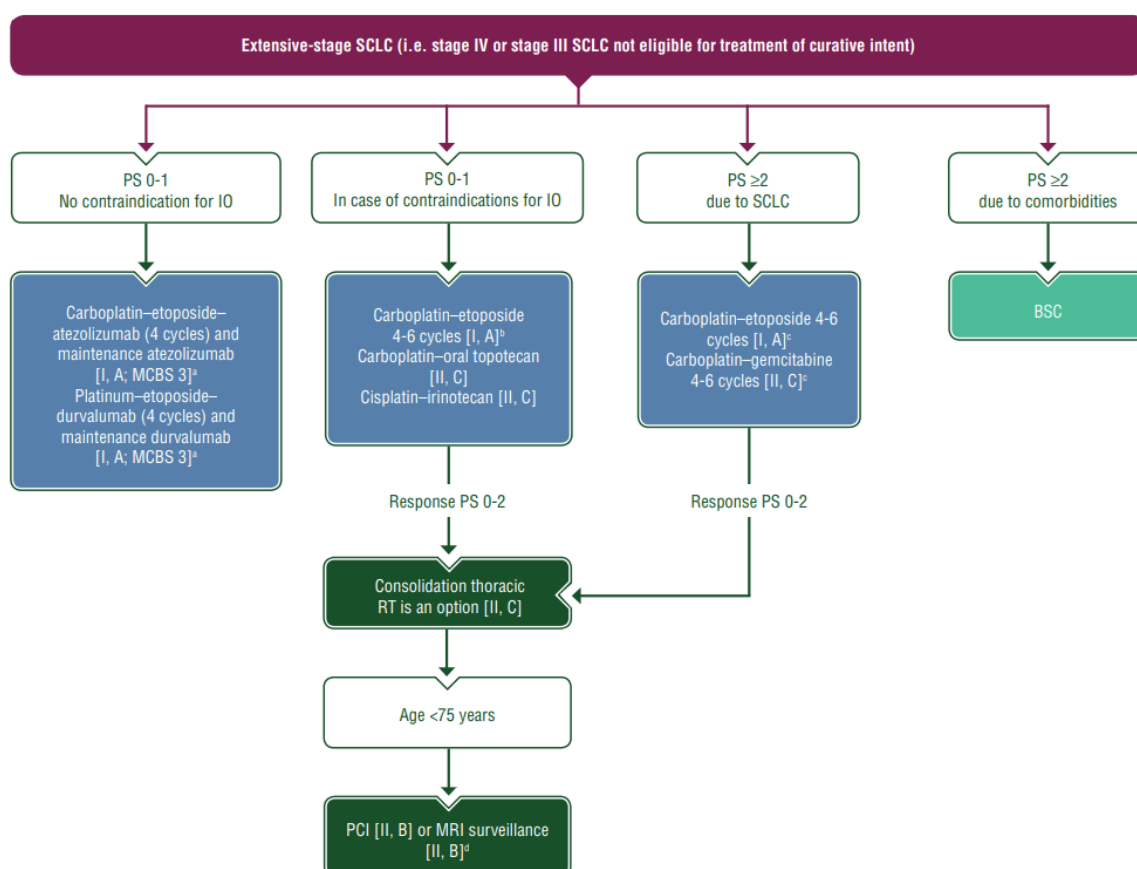
- Pri pacientoch s výkonnostným stavom 0-1 bez kontraindikácie imunoterapie:
 - Imunoterapia
 - Kombinácia karboplatina (KPT) + ETO + atezolizumab (ATZ) a následná udržiavacia liečba ATZ
 - Kombinácia platiny (PT) + ETO + durvalumab (DUR) a následná udržiavacia liečba DUR

- Pri pacientoch s výkonnostným stavom 0-1 s kontraindikáciou imunoterapie:
 - Kombinácia KPT + ETO
 - Kombinácia KPT + topotekán orálne
 - Kombinácia cisplatina (CPT) + irinotekán
- Pri pacientoch s výkonnostným skóre ≥ 2 v dôsledku SCLC
 - Kombinácia KPT + ETO
 - Kombinácia KPT + gemcitabín
- Pri pacientoch s výkonnostným skóre ≥ 2 v dôsledku komorbidít
 - Najlepšia podporná starostlivosť

V ESMO odporúčaní z roku 2021 je uvedené aj nasledovné:

- Ak je CPT kontraindikovaná kvôli komorbiditám, alternatívou je KPT s ETO.
- Pri rozsiahlom štádiu SCLC sa môže CPT nahradiť KPT.
- U vybraných pacientov, vzhľadom na vek a profil toxicity, môže byť CPT uprednostnená.

Obrázok 2: Odporúčaná liečba ES-SCLC podľa medzinárodných odporúčaní ESMO



Zdroj: [7]

Následná liečba je podľa odporúčaní ESMO závislá od rezistencie nádoru na platinové režimy. Podrobný opis následnej liečby v prípade relapsu ES-SCLC je na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Následná liečba pri relapse SCLC podľa odporúčaní ESMO z roku 2021

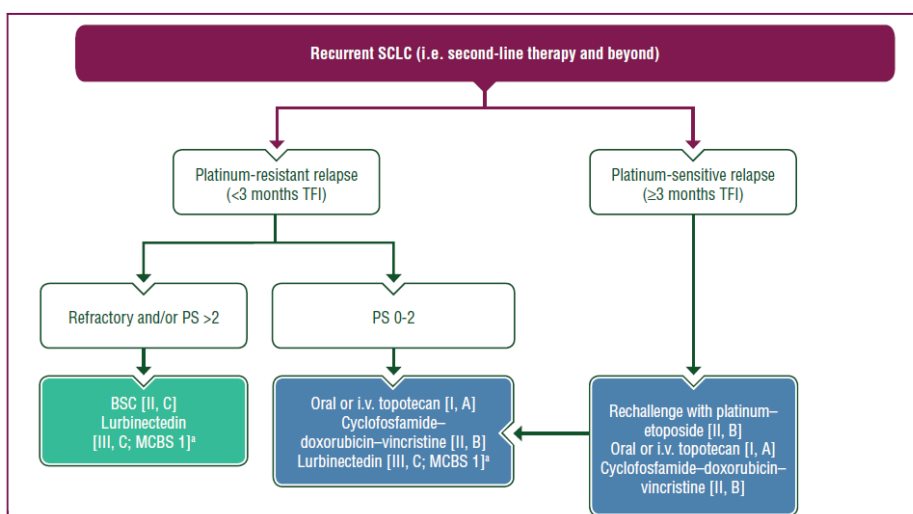


Figure 3. Treatment algorithm for SCLC in patients with recurrent SCLC (i.e. second-line therapy and beyond).
 Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.
 BSC, best supportive care; i.v., intravenous; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PS, performance status; SCLC, small-cell lung cancer; TFI, treatment-free interval.
^a ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA or FDA. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

Zdroj: [7]

Americké odporúčania NCCN z roku 2025 [14] odporúčajú pri ES-SCLC v prvej línii režimy (Obrázok 4):

- KPT + ETO + ATZ (rôzne dávkovacie režimy) s udržiavacou liečbou ATZ,
- KPT + ETO + DUR s udržiavacou liečbou DUR,
- CPT + ETO + DUR s udržiavacou liečbou DUR,
- KPT + ETO
- CPT + ETO.

Obrázok 4: Odporúčaná liečba ES-SCLC podľa medzinárodných odporúčaní NCCN

PRIMARY THERAPY FOR EXTENSIVE STAGE SCLC ^c :	
Four cycles of cytotoxic chemotherapy are recommended, but some patients may receive up to 6 cycles based on response and tolerability after 4 cycles.	
Preferred Regimens • Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1200 mg day 1, every 21 days (category 1 for all)^{d,e,k,6} • Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1680 mg day 1, every 28 days^{d,e,k} • Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 80–100 mg/m² days 1, 2, 3 and durvalumab 1500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all)^{d,e,f,7} • Cisplatin 75–80 mg/m² day 1 and etoposide 80–100 mg/m² days 1, 2, 3 and durvalumab 1500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all)^{d,e,f,7} Other Recommended Regimens • Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3⁸ • Cisplatin 75 mg/m² day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3⁹ • Cisplatin 80 mg/m² day 1 and etoposide 80 mg/m² days 1, 2, 3¹⁰ • Cisplatin 25 mg/m² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3¹¹ Useful in Certain Circumstances • Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m² days 1, 8, 15¹² • Cisplatin 60 mg/m² day 1 and irinotecan 60 mg/m² days 1, 8, 15¹³ • Cisplatin 30 mg/m² days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m² days 1, 8¹⁴	
Footnotes (SCL-E 2 of 6) Subsequent Systemic Therapy (SCL-E 3 of 6) Response Assessment (SCL-E 4 of 6) References (SCL-E 5 of 6)	

Zdroj: [14]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Klinickí odborníci A a B uvádzajú, že liečba sa na Slovensku riadi ESMO odporúčaniami. Nakoľko aktuálne nie je na Slovensku kategorizovaná žiadna chemoimunoterapia, štandardnou liečbou je chemoterapia (ETO+KPT/CPT).

3.4. Opis intervencie (B0001)

Režim DUR + KPT/CPT + ETO a následná udržiavacia liečba DUR

Režim pozostáva z liečiva DUR (liek Imfinzi) v kombinácii s ETO a KPT alebo CPT, s následnou udržiavacou liečbou DUR.

DUR je plne ľudská monoklonálna protilátka typu imunoglobulínu G1 kappa, ktorá selektívne blokuje interakciu ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death ligand-1, PD-L1) s PD-1 a CD80. Expresia PD-L1 je adaptívnou imunitnou odpoveďou, ktorá nádorom pomáha uniknúť pred odhalením a elimináciou imunitným systémom. PD-L1 blokuje funkciu a aktiváciu T-buniek. Z toho dôvodu selektívna blokáda interakcií PD-L1/PD-1 a PD-L1/CD80 má posilniť protinádorové imunitné odpovede a zvýšiť aktiváciu T-buniek. DUR sa má podávať intravenózne (i. v.) v nasledujúcich dávkach:

- V iniciačnej fáze v dávke 1 500 mg v kombinácii s chemoterapiou každé 3 týždne (21 dní) počas 4 cyklov,
- v udržiavacej fáze v dávke 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia.

Liečba má trvať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [15].

Deriváty platiny sú koordinačné zlúčeniny obsahujúce platínu. Vzhľadom na podobný mechanizmus účinku sa zaraďujú medzi alkylačné cytostatiká. Mechanizmus účinku je založený na naviazaní centrálného atómu na dusíkaté bázy DNA, za vzniku tzv. crosslinkov (krížových prepojení). Po naviazaní derivátu sa výrazne poruší dvojzávitnicová štruktúra DNA a dochádza k inhibícii transkripcie a replikácie. To má viesť k zániku buniek, najmä rakovinových, u ktorých sa pozoruje výrazná replikácia [16].

- **CPT** je komplexná zlúčenina platiny obsahujúca dva chloridoligandy a dva aminoligandy. Na Slovensku nie je zaradená v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) a je hradená nad rámec kategorizácie. Všeobecne je pri intravenózne infúzii strvaním 6 – 8 hodín jednotlivá dávka cisplatiny 50 – 120 mg/m² každé 3 – 4 týždne alebo 15 – 20 mg/m² päť po sebe idúcich dní, každé 3 – 4 týždne. Dávkovanie pri kombinovanej terapii sa musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu [17]. DR na základe klinickej štúdie uvádza v režime DUR+ETO+KPT/CPT dávkovanie 75–80mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov [6].
- **KPT** je komplexná zlúčenina platiny odvodená od cisplatiny substitúciou dvoch chloridoligandov za cyklobutándikarboxylátový ligand. Všeobecne je odporúčaná jednorazová dávka u predtým neliečených dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek 400 mg/m² i. v. počas 15-60 minút. Druhým spôsobom výpočtu dávky je s využitím Calvertovho vzorca pre dávkovanie KPT dosiahnutím cieľovej AUC (plocha pod krivkou, z angl. area under the curve) 5 - 7 mg/ml x min v monoterapii karboplatinou u doteraz neliečených pacientov. Liečba sa nemá opakovať skôr ako štyri týždne po predchádzajúcej liečbe karboplatinou a/alebo kým nie je počet neutrofilov aspoň 2 000 buniek/mm³ a počet krvných doštičiek aspoň 100 000 buniek/mm³ [18]. DR na základe klinickej štúdie uvádza v režime DUR+ETO+KPT/CPT dávkovanie AUC 5 alebo 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov [6].

Etopozid (ETO) patrí medzi cytostatiká a mal by účinkovať v neskorej S-fáze a skoršej G2-fáze bunkového cyklu. Všeobecne je odporúčaná dávka ETO u dospelých pacientov i. v. 50 až 100 mg/m²/deň na 1. až 5. deň, alebo 100 – 120 mg/m² na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu ochorenia [19]. DR na základe klinickej štúdie uvádza v režime DUR+ETO+KPT/CPT dávkovanie ETO 80 – 100 mg/m² intravenózne v 1., 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Imfinzi bol registrovaný na európskej úrovni v 09/2018. Jeho použitie v kombinácii s ETO a CPT/KPT na liečbu dospelých pacientov s ES-SCLC v prvej línii odporučil v 07/2020 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP-EMA) [20].

Liek Imfinzi v hodnotenej indikácii nemá orphan dezignáciu [21].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Imfinzi [15]:

1. Nematobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC)
 - IMFINZI je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu lokálne pokročilého, neresekovateľného nematobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) exprimujúceho PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buniek a u ktorých po chemoradiačnej liečbe na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia.
 - IMFINZI je v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny indikovaný dospelým na liečbu prvej línie metastatického NSCLC bez senzitivizujúcich mutácií EGFR alebo pozitivity mutácií ALK.
2. Malobunkový karcinóm pľúc (small cell lung cancer, SCLC)
 - IMFINZI je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu malobunkového karcinómu pľúc v limitovanom štádiu (limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC) bez progresie ochorenia po chemoradiačnej liečbe na báze platiny.
 - IMFINZI je v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línie malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).
3. Karcinóm žlčových ciest (biliary tract cancer, BTC)
 - IMFINZI je v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línie neresekovateľného alebo metastatického karcinómu žlčových ciest.
4. Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC)
 - IMFINZI je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu prvej línie pokročilého alebo neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu (HCC).
 - IMFINZI je v kombinácii s tremelimumabom indikovaný dospelým na liečbu prvej línie pokročilého alebo neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu (HCC).
5. Karcinóm endometria
 - IMFINZI v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom je indikovaný na liečbu prvej línie u dospelých s primárnym pokročilým alebo rekurentným karcinómom endometria, u ktorých je vhodná systémová liečba, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba:
 - IMFINZI ako monoterapia karcinómu endometria s deficientným mechanizmom opravy chybného párovania báz (dMMR, deficient mismatch repair)
 - IMFINZI v kombinácii s olaparibom pri karcinóme endometria s proficientným mechanizmom opravy chybného párovania báz (pMMR, proficient mismatch repair).
6. Svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra (muscle invasive bladder cancer, MIBC)
 - IMFINZI v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje IMFINZI v monoterapii ako adjuvantná liečba po radikálnej cystektómii, je indikované na liečbu dospelých s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra (MIBC).

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Imfinzi je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným NSCLC. DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. managed entry agreement, MEA). [REDACTED]

Ďalšie požadované indikácie sú aktuálne v prebiehajúcich konaniach:

- Karcinóm žlčových ciest (žiadosť ZM v konaní ID 36646) – prebiehajúce konanie, NIHO hodnotenie L172B,
- Resekovateľný NSCLC (žiadosť ZM v konaní ID 37450) – prebiehajúce konanie, NIHO hodnotenie L192.

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE v 02/2025 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie Imfinzi v indikácii pacientov s ES-SCLC v kombinácii s ETO a CPT/KPT, pokiaľ budú mať skóre ECOG PS 0-1 [22].

Česko

SÚKL v 10/2024 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie v indikácii pacientov s ES-SCLC v kombinácii s ETO a CPT/KPT, pokiaľ budú splnené nasledujúce kritériá:

- pacient má výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG PS;
- pacient nie je dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi v dávke prednizónu nad 10 mg denne (alebo iným zodpovedajúcim ekvivalentom) alebo inou imunosupresívnou liečbou;
- pacient nemá diagnostikované závažné aktívne systémové autoimunitné ochorenie s výnimkou nasledujúcich ochorení: diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy, kožné autoimunitné ochorenia (napr. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecia, vitiligo);
- pacient nevykazuje prítomnosť intersticiálneho pľúcneho ochorenia;

Liečba je hradená do progresie ochorenia, ktorá bola potvrdená opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje neverejnú maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Imfinzi 50 mg/ml koncentrát na infúzny roztok con inf 1x10 ml/500 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne uvedenej v ZKL platnom v 08/2025 [23] vo výške 1 744,97 €.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou dospelým na liečbu prvej línie malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ)

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

Podľa klinického odborníka nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

Navrhujeme doplnenie do indikačného obmedzenia vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG PS škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“ z nasledujúcich dôvodov:

- Podľa medzinárodných odporúčaní je liečivo odporúčané len u pacientov s výkonnostným stavom ECOG PS 0 – 1 [7, 14].
- Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG PS 0 – 1, viac je uvedené v podkapitole 4.6.1.
- Klinická odborníčka A popisuje, že liečba je vhodná len pre pacientov s dobrým výkonnostným stavom.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory režimy CPT/KPT + ETO. DR predpokladá rovnaké komparátory. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Liečivá použité v režimoch KPT + ETO a CPT + ETO sú opísané v podkapitole 3.4. Oproti dávkovaniu uvedenému v uvedenej podkapitole je u pacientov, ktorí nemajú administrovaný DUR, liečba ETO+KPT/CPT rozšírená na 4-6 cyklov podľa schémy podávania každé 3 týždne.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

Súhlasíme s výberom komparátorov podľa DR. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Režim KPT + ETO je odporúčaný postupmi ESMO a NCCN v prvej línii liečby pacientov s ES-SCLC s výkonnostným stavom 0 – 1, v prípade nevhodnosti pacienta na imunoterapiu. V súčasnosti nie je kategorizovaná odporúčaná imunoterapia, preto považujeme režim KPT + ETO v predmetnej indikácii za relevantný komparátor.

- Režim CPT + ETO je odporúčaný postupmi ESMO a NCCN v prvej línii liečby pacientov s ES-SCLC s výkonnostným stavom 0 – 1, v prípade nevhodnosti pacienta na imunoterapiu. V súčasnosti nie je kategorizovaná odporúčaná imunoterapia, preto považujeme režim CPT + ETO v predmetnej indikácii za relevantný komparátor.
- Nakoľko základe MKCH-10 kódu (d.g. C34.-) nie je SCLC odlíšiteľný od iných karcinómov pľúc, nie je možné zastúpenie liečiv v reálnej klinickej praxi overiť vo výkaze Úctu poistenca vydávanom Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI).

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, nepovažujeme za relevantné komparátory režimy atezolizumab + karboplatina + etopozid, irinotekán + platinový derivát, topotekán v monoterapii.

Atezolizumab v súčasnosti nie je kategorizovaný v predmetnej indikácii. V súčasnosti prebieha žiadosť o zaradenie atezolizumabu v kombinácii s KPT a ETO na liečbu dospelých pacientov v prvej línii ES-SCLC (ID 36324, NIHO hodnotenie L168) [24].

Irinotekán v kombinácii s cisplatinou je podľa ESMO odporúčaný len v prípade nevhodnosti pacienta na imunoterapiu [7]. Podľa SPC nie je liečivo irinotekán indikované na liečbu SCLC [25]. Nedisponujeme informáciou, že by bol štandardne používaný v tejto indikácii.

Topotekán je podľa SPC indikovaný na liečbu pacientov s recidivujúcim SCLC, u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú, preto ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Pridanie DUR ku kombinácii ETO+KPT/CPT preukázalo štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti samotnej kombinácii ETO+KPT/CPT v ukazovateli celkové prežívanie v štúdiu CASPIAN.

Štúdia CASPIAN je randomizovaná, otvorená, pre sponzora zaslepená (do času primárnej analýzy v 03/2019), multicentrická štúdia fázy 3, porovnávajúca účinnosť DUR+ETO+CPT/KPT voči ETO+CPT/KPT.

Pacienti užívajúci DUR+ETO+KPT/CPT dosiahli na základe štúdie CASPIAN v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) štatisticky signifikantne lepšie výsledky mortality oproti pacientom užívajúcim ETO+KPT/CPT. Pri mediáne dĺžky sledovania 39,4 mesiaca bol medián OS 12,9 mesiaca (95 % CI: 11,3-14,7 mesiaca) v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 10,5 mesiaca (95 % CI: 9,3-11,2 mesiaca) v ramene ETO+CPT/KPT. Hodnota **HR** (z angl. hazard ratio, pomer rizík) **pre OS predstavuje 0,71** (95 % konfidenčný interval (z angl. confidence interval; CI) 0,60-0,86; $p = 0,0003$). V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k úmrtiu u 82,5 % pacientov a v ramene ETO+KPT/CPT u 92,2 % pacientov. Výsledky mortality považujeme na základe vyhlásenia autorov publikácie a klinickej odborníčky A za klinicky relevantné. Podľa klinickej odborníčky A, nakoľko ide o agresívne ochorenie, za klinicky relevantné predĺženie prežívania je možné považovať predĺženie OS aj o jeden mesiac.

Výsledky **prežívania bez progresie** v populácii ITT ukazujú, že pri mediáne dĺžky sledovania 25,1 mesiaca bol medián PFS 5,1 mesiaca (95 % CI: 4,7-6,2) v ramene DER+ETO+CPT/KPT a 5,4 mesiaca (95 % CI: 4,8-6,2) v ramene ETO+CPT/KPT. Hodnota **HR pre PFS predstavuje 0,80** (95 % CI: 0,66-0,96, p neuvedené). **Výsledky neboli formálne testované na štatistickú významnosť.** V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k progresii ochorenia alebo úmrtiu u 87 % pacientov a v ramene ETO+CPT/KPT u 88 % pacientov.

Výsledky mortality a morbidity v populácii ITT považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé.

Prínos v kvalite života oproti komparátoru celkovo považujeme za nepreukázaný, výsledky štúdie však naznačujú potencionálne zlepšenie v niektorých oblastiach. V zmene oproti východiskovej hodnote nastalo štatisticky signifikantné zlepšenie výlučne v symptóme chuť do jedla v ramene DUR+ETO+KPT/CPT oproti ramenu ETO+KPT/CPT (rozdiel -4,5 bodu, 99 % CI: -9,04 až -0,04, $p = 0,009$), v ostatných symptómoch (kašeľ, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku, únava) nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami. Okrem toho bol hodnotený čas do zhoršenia symptómov, kde bol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel medzi

ramenami vo väčšine pozorovaných parametrov v prospech intervencie. Nebol zaznamenaný štatisticky signifikantný rozdiel v celkovej kvalite života medzi ramenami, ani v zmene oproti východiskovej hodnote, ani v čase do zhoršenia symptómov.

Z pohľadu bezpečnosti bol výskyt nežiaducich účinkov v oboch ramenách vyvážený (98 % pacientov v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 97 % pacientov v ramene ETO+CPT/KPT). Závažné nežiaduce účinky boli hlásené u 32 % pacientov v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a u 36 % pacientov v ramene ETO+CPT/KPT. Nežiaduce účinky vedúce k úmrtiu sa vyskytli u 5 % pacientov v ramene DUR+ETO+CPT/KPT (z toho 2 % súviseli s liečbou) a 6 % pacientov v ramene ETO+CPT/KPT (z toho 1 % súviseli s liečbou). **Bezpečnosť pokladáme v oboch ramenách za podobnú.**

Limitácie a zdroje neistoty z hľadiska dizajnu štúdie vyplývajú z absencie známych kritérií na výber pacientov so 4 a 6 cyklami chemoterapie v ramene ETO+CPT/KPT, nepovoleného profylaktického ožarovania lebky u pacientov, ktorým bol administrovaný DUR, nepovolenej rádioterapii hrudníka v oboch ramenách pred progresiou ochorenia, otvoreného dizajnu štúdie a absencie formálneho testovania PFS. Riziko skreslenia na úrovni štúdie a pre ukazovateľ OS bolo vyhodnotené ako nízke, pre všetky ostatné ukazovatele ako vysoké. Do štúdie boli zahrnutí výlučne pacienti s ECOG PS 0-1, čo nie je adresované v návrhu indikačného obmedzenia. Z toho dôvodu a z dôvodov, že liečba DUR+ETO+CPT/KPT je podľa ESMO odporúčaná len u pacientov s ECOG PS 0-1 a v tejto skupine pacientov ju odporúča aj klinická odborníčka A, **navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia o podmienku ohľadom výkonnostného stavu pacienta.**

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnutá bola jedna randomizovaná klinická štúdia, ktorá spĺňala kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu v prvej línii, u ktorých bol podávaný DUR+ETO+CPT/KPT a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. DR v žiadosti odvodzuje účinnosť práve na základe tejto štúdie CASPIAN (NCT03043872).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03043872	CASPIAN	DUR+ETO+CPT/KPT	ETO+CPT/KPT	537 (268:269)	Aktívna*

*Štúdia je aktívna, avšak všetky plánované analýzy má vykonané

DUR – durvalumab; ETO – etopozid; CPT – cisplatina; KPT – karboplatina

Zdroj: [26]

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia CASPIAN [26]

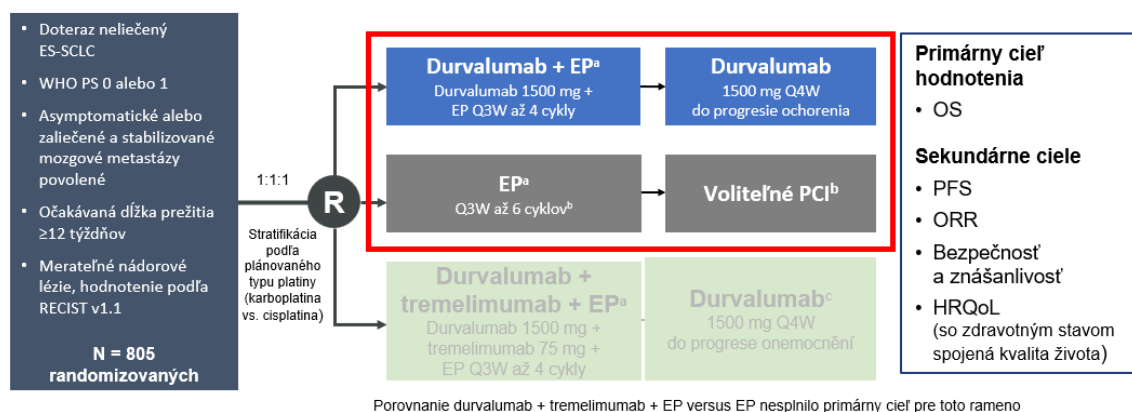
Štúdia CASPIAN je randomizovaná, otvorená, pre sponzora zaslepená (do času primárnej analýzy v 03/2019), multicentrická štúdia fázy 3 s tromi intervenčnými ramenami:

- DUR+ETO+CPT/KPT
- ETO+CPT/KPT
- DUR+tremelimumab+ETO+CPT/KPT (uvedené rameno nie je relevantné pre toto hodnotenie).

Štúdia bola zameraná na porovnanie účinnosti a bezpečnosti DUR+ETO+CPT/KPT a DUR+tremelimumab+ETO+CPT/KPT voči ETO+CPT/KPT. Nakoľko rameno DUR+tremelimumab+ETO+CPT/KPT nie je relevantné pre toto hodnotenie, ďalej sa mu nevenujeme. V ramene DUR+ETO+CPT/KPT bol DUR v iniciačnej fáze podávaný v dávke 1 500 mg každé 3 týždne, následne udržiavacou fázou v dávke 1 500 mg každé 4 týždne. V oboch ramenách bol ETO podávaný v dávke 80 – 100 mg/m² administrovaný v 1-3. deň každého 21-dňového cyklu. Pacienti brali podľa uváženia investigátora liečenie CPT alebo KPT. KPT bola užívaná v dávke 5-6 mg/ml za minútu, CPT v dávke 75-80 mg/m². Pacienti v ramene s DUR absolvovali 4 cykly DUR+ETO+CPT/KPT, nasledované udržiavacou liečbou DUR. Pacienti v ramene bez DUR absolvovali 6 cyklov ETO+CPT/KPT a následné profylaktické ožarovanie lebky (z angl. prophylactic cranial irradiation, PCI) podľa uváženia investigátora. Pacienti boli náhodne rozdelení v pomere 1:1. Randomizácia bola stratifikovaná na základe užívania CPT alebo KPT. V štúdiu nebol

povolený crossover. Liečba durvalumabom v monoterapii pokračovala každé 4 týždne do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pokračovanie podávania durvalumabu v monoterapii bolo povolené aj nad rámec progresie ochorenia, pokiaľ bol pacient klinicky stabilizovaný a podľa hodnotenia skúšajúceho liečba pre pacienta predstavovala klinický prínos. Po progresii ochorenia pacienti užívali následnú protinádorovú liečbu (chemoterapia, imunoterapia, iná systematická terapia). Sponzorom štúdie je AstraZeneca [27]. Dizajn štúdie je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Dizajn štúdie CASPIAN



^a EP, etopozid 80–100 mg/m² s karboplatinou AUC 5–6 alebo cisplatinou 75–80 mg/m²; ^b Pacienti mohli dostať ešte 2 cykly EP (celkom až 6 cyklov) a PCI bolo vykonané na základe rozhodnutia lekára; ^c Pacienti po ukončení EP dostali ešte jednu ďalšiu dávku tremelimumabu. AUC – plocha pod krivkou; EP – etopozid–platina; ES-SCLC – extenzívne štádium malobunkového karcinómu pľúc; ORR – miera objektívnej odpovede; OS – celkové prežítie; PCI – profylaktické ožarovanie krania; PFS – prežítie bez progresie; PS – výkonnostný stav; Q3W – 1x za 3 týždne; Q4W – 1x za 4 týždne; QoL – kvalita života; R – randomizácia; RECIST – kritériá pre hodnotenie odpovedí u solídnych nádorov; WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

Zdroj: [6]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival, celkové prežívanie) je definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo primárnym ukazovateľom štúdie CASPIAN [27].

Morbidity

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresii ochorenia alebo smrť (bez ohľadu na to, či pacient pred progresiou ukončí randomizovanú liečbu alebo dostane inú protinádorovú liečbu). Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD) je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (z angl. response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). PFS bolo sekundárnym ukazovateľom štúdie CASPIAN [27].

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

EORTC QLQ-C30 v3 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, rozdelených do 15 domén s otázkami, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta. Hodnotí zdravotný stav pacientov prostredníctvom

9 viacpoložkových škál: 5 funkčných škál (fyzická, rolová, kognitívna, emocionálna a sociálna), 3 škál symptómov (únava, bolesť a nevoľnosť a vracanie) a škála celkového zdravia a kvality života. 6 jednopoložkových meraní symptómov zahŕňa dýchavičnosť, nespavosť, stratu chuti do jedla, zápchu, hnačku a finančné ťažkosti. Pre každú z 15 domén sa finálne skóre transformuje na rozsah 0 po 100 bodov, kde vyššia hodnota značí lepšiu funkčnosť a lepšiu kvalitu života súvisiacu so zdravím. Kvalita života bola hodnotená ako:

- zmena oproti východiskovej hodnote, kde bola klinicky významná zmena vopred špecifikovaná ako absolútna zmena skóre oproti východiskovej hodnote o ≥ 10 bodov (buď zhoršenie, alebo zlepšenie).
- čas do zhoršenia symptómov, definovaný ako ≥ 10 -bodové zvýšenie bodov oproti východiskovej hodnote v hodnotení symptómov; ≥ 10 -bodové zníženie funkcie a celkového zdravotného stavu/kvality života oproti východiskovej hodnote.

EORTC QLQ-C30 bol sekundárnym ukazovateľom štúdie CASPIAN [27].

EORTC QLQ-LC13 je modul dotazníka QLQ-C30 určený pre pacientov s karcinómom pľúc. Dotazník hodnotí symptómy spojené s ochorením (dýchavičnosť, kašeľ, hemoptýza, bolesť na hrudníku, bolesť paží/ramien a iné bolesti). Dotazník má 13 otázok. Podobne ako v prípade EORTC QLQ-C30, všetky otázky okrem jednej majú 4-bodovú stupnicu: „vôbec nie“, „trochu“, „dosť veľa“ a „veľmi veľa“. Jedna otázka má možnosť odpovede „áno“ alebo „nie“. Prístup k vyhodnoteniu bodov pre EORTC QLQ-LC13 je podobný ako v prípade EORTC QLQ-C30. Klinicky významná zmena bola vopred špecifikovaná ako absolútna zmena skóre oproti východiskovej hodnote o ≥ 10 bodov (buď zhoršenie, alebo zlepšenie). Kvalita života bola hodnotená ako:

- zmena oproti východiskovej hodnote, kde bola klinicky významná zmena bola vopred špecifikovaná ako absolútna zmena skóre oproti východiskovej hodnote o ≥ 10 bodov (buď zhoršenie, alebo zlepšenie).
- čas do zhoršenia symptómov, definovaný ako ≥ 10 -bodové zvýšenie bodov oproti východiskovej hodnote v hodnotení symptómov; ≥ 10 -bodové zníženie funkcie a celkového zdravotného stavu/kvality života oproti východiskovej hodnote.

EORTC QLQ-LC13 bol sekundárnym ukazovateľom štúdie CASPIAN [27].

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie CASPIAN boli zaradení dovtedy neliečení pacienti, ktorí mali minimálne 18 rokov a histologicky/cytologicky potvrdenú ES-SCLC. Okrem toho museli mať ECOG PS 0-1, merateľné ochorenie podľa kritérií RECIST v1.1, očakávanú dĺžku života aspoň 12 týždňov od začiatku štúdie, byť vhodní na liečbu platिनovou chemoterapiou a iné. Pacienti s metastázami v mozgu boli vhodní iba v prípade, ak boli asymptomatickí alebo liečení a stabilizovaní bez steroidov a antikonvulzív aspoň 1 mesiac pred zaradením do štúdie [26].

Do štúdie CASPIAN neboli zaradení pacienti, ktorí v minulosti absolvovali rádioterapiu hrudníka alebo mali naplánovanú konsolidačnú rádioterapiu hrudníka, mali aktívne alebo vyliečené autoimunitné ochorenie alebo zápalové ochorenie, paraneoplastický syndróm autoimunitnej povahy vyžadujúci systémovú liečbu; anamnézu aktívnej primárnej imunodeficiencie; nekontrolované, súbežné ochorenie alebo aktívne infekcie a iné [26].

Opis populácie zo štúdií

V štúdiu CASPIAN bol priemerný vek pacientov 63 rokov, zastúpenie mužov bolo 70 %. Zastúpenie súčasných alebo bývalých fajčiarov bolo 93 % a 90 % pacientov malo ochorenie v štádiu IV v čase diagnózy. Charakteristiky pacientov sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 6).

Obrázok 6: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu CASPIAN

	Durvalumab plus platinum- etoposide (n=268)	Platinum- etoposide (n=269)
Median age, years	62 (58–68)	63 (57–68)
Age group, years		
<65	167 (62%)	157 (58%)
≥65	101 (38%)	112 (42%)
Sex		
Men	190 (71%)	184 (68%)
Women	78 (29%)	85 (32%)
Race		
White	229 (85%)	221 (82%)
Asian	36 (13%)	42 (16%)
Black or African American	2 (1%)	3 (1%)
Other or missing	1 (<1%)	3 (1%)
Disease stage		
III	28 (10%)	24 (9%)
IV	240 (90%)	245 (91%)
WHO performance status		
0	99 (37%)	90 (33%)
1	169 (63%)	179 (67%)
Smoking history		
Never smoker	22 (8%)	15 (6%)
Former smoker	126 (47%)	128 (48%)
Current smoker	120 (45%)	126 (47%)
Brain or CNS metastases		
Yes	28 (10%)	27 (10%)
No	240 (90%)	242 (90%)
Liver metastases		
Yes	108 (40%)	104 (39%)
No	160 (60%)	165 (61%)

Data are median (IQR) or n (%). Data cutoff was March 11, 2019.
Platinum-etoposide=etoposide plus either cisplatin or carboplatin.

Zdroj: [26]

4.2.4 Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v štúdiu CASPIAN boli vykonávané priebežne. Najnovšia analýza OS bola vykonaná v analýze dlhodobého prežívania s ukončením zberu dát (z angl. data cut-off, DCO) v 03/2021 s mediánom sledovania 39,4 mesiaca (zrelosť dát: 86 % udalostí). Najnovšia analýza PFS bola vykonaná vo finálnej analýze s DCO v 01/2020 s mediánom sledovania 25,1 mesiaca (zrelosť dát: 82 % udalostí) [6].

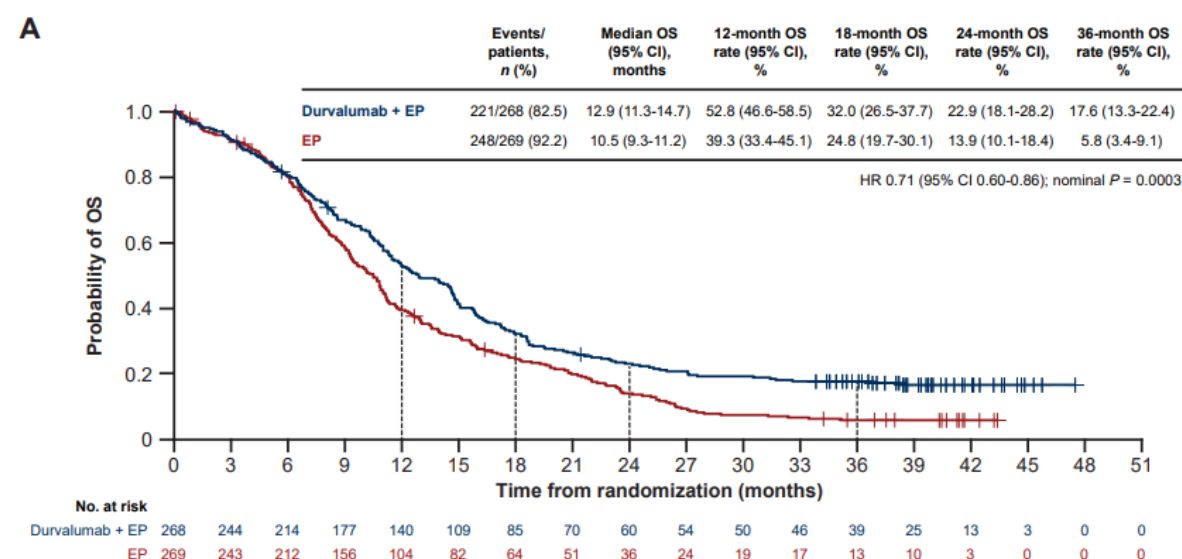
4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [28]

Podrobnosti o výsledkoch daných dátových analýz v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) v ukazovateli OS sú k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 7). Pri mediáne dĺžky sledovania 39,4 mesiaca bol medián OS 12,9 mesiaca (95 % CI: 11,3-14,7 mesiaca) v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 10,5 mesiaca (95 % CI: 9,3-11,2 mesiaca) v ramene ETO+CPT/KPT. V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k úmrtiu u 221 pacientov z 268 (82,5 %) a ETO-KPT/CPT u 248 pacientov z 269 (92,2 %). Miera 36-mesačného OS je 17,6 % (13,3-22,4 %) pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 5,8 % (3,4-9,1 %) pacientov v ramene ETO+KPT/CPT. Hodnota HR (z angl. hazard ratio, pomer rizík) pre OS predstavuje 0,71 (95 % CI⁷ 0,60-0,86; p = 0,0003). K trvalému oddeleniu Kaplan-Meierových (KM) kriviek došlo oneskorene, po približne 7. mesiaci. Rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné a podľa autorov publikácie aj klinicky relevantné.

Obrázok 7: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli mortalita v ITT populácii - ukazovateľ OS



Zdroj: [28]

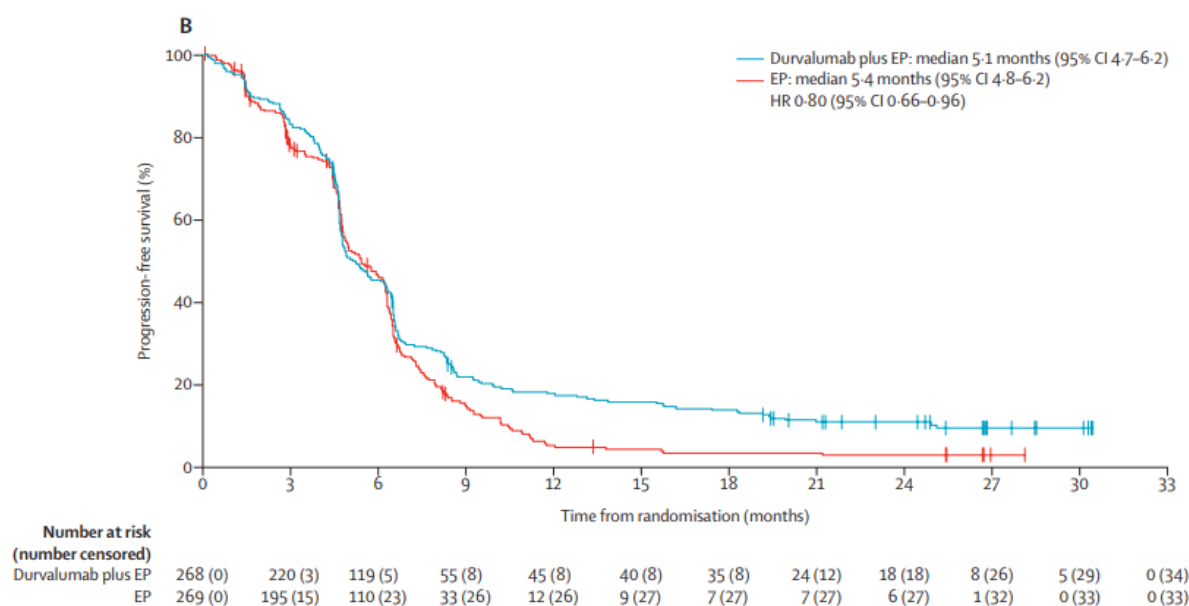
4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [29]

Podrobnosti o výsledkoch daných dátových analýz v ITT populácii v ukazovateli PFS sú k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 8). Pri mediáne dĺžky sledovania 25,1 mesiaca bol medián PFS 5,1 mesiaca (95 % CI: 4,7-6,2) v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 5,4 mesiaca (95 % CI: 4,8-6,2) v ramene ETO+CPT/KPT. V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k progresii ochorenia alebo úmrtiu u 234 z 268 (87 %) pacientov a 236 z 269 (88 %) pacientov v ramene ETO+CPT/KPT. Miera 12-mesačného PFS je 18 % (13,1-22,5 %) pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 5,0 % (2,4-8,0 %) pacientov v ramene ETO+KPT/CPT. Vo viacerých časových bodoch došlo k pretnutiu KM kriviek, pričom k ich trvalému oddeleniu došlo až po približne 7. mesiaci. Hodnota HR pre PFS predstavuje 0,80 (95 % CI: 0,66-0,96, p neuvedené). Výsledky neboli formálne testované na štatistickú významnosť.

⁷ konfidenčný interval (z angl. confidence interval)

Obrázok 8: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli morbidita v ITT populácii - ukazovateľ PFS



Zdroj: [29]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13 [6, 30]

V ITT populácii v ukazovateli kvalita boli počiatkové hodnoty QLQ-C30 and QLQ-LC13 porovnateľné medzi ramenami. Všeobecné počiatkové hodnoty boli 56,0 bodov pre rameno DUR+ETO+KPT/CPT a 54,1 bodu pre ETO+KPT/CPT. Vývoj všeobecného počtu bodov v dotazníku života je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 9).

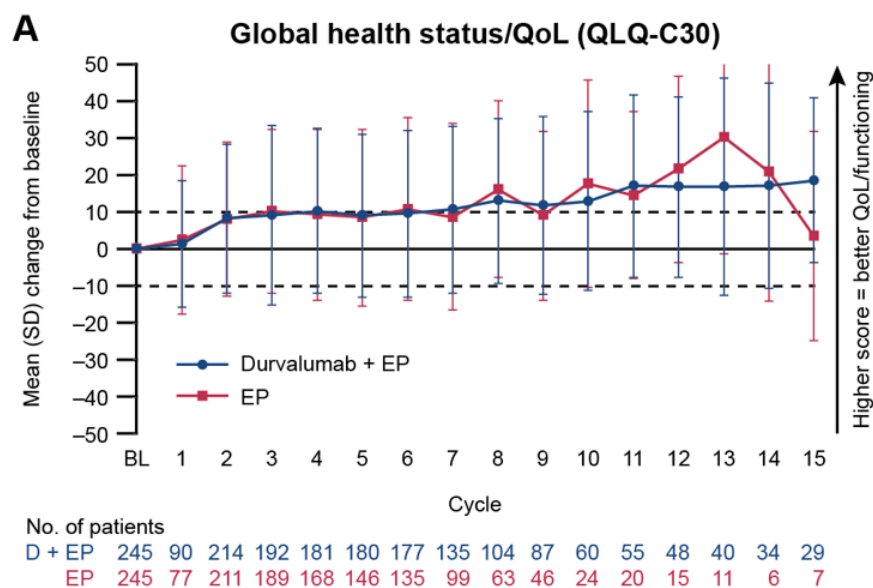
Zmena oproti východiskovej hodnote

V prípade kľúčových vopred špecifikovaných symptómov súvisiacich s ochorením (kašeľ, dýchavičnosť a bolesť na hrudníku merané pomocou QLQ-LC13 a únava a strata chuti do jedla merané pomocou QLQ-C30) sa v oboch ramenách pozorovalo numerické zníženie záťaže symptómami počas 12 mesiacov alebo do progresie ochorenia. Štatisticky významné zlepšenie chuti do jedla sa zaznamenalo u pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT oproti ramenu ETO+KPT/CPT (rozdiel -4,5 bodu, 99 % CI: -9,04 až -0,04, $p = 0,009$), v ostatných symptómoch nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami. Klinicky významná zmena bola podmienená zmenou ≥ 10 bodov (buď zhoršenie, alebo zlepšenie) oproti východiskovej hodnote, čo nastalo v symptómoch kašeľ v oboch ramenách a strata v chuti do jedla v ramene DUR+ETO+KPT/CPT. Viac uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 10).

Čas do zhoršenia symptómov

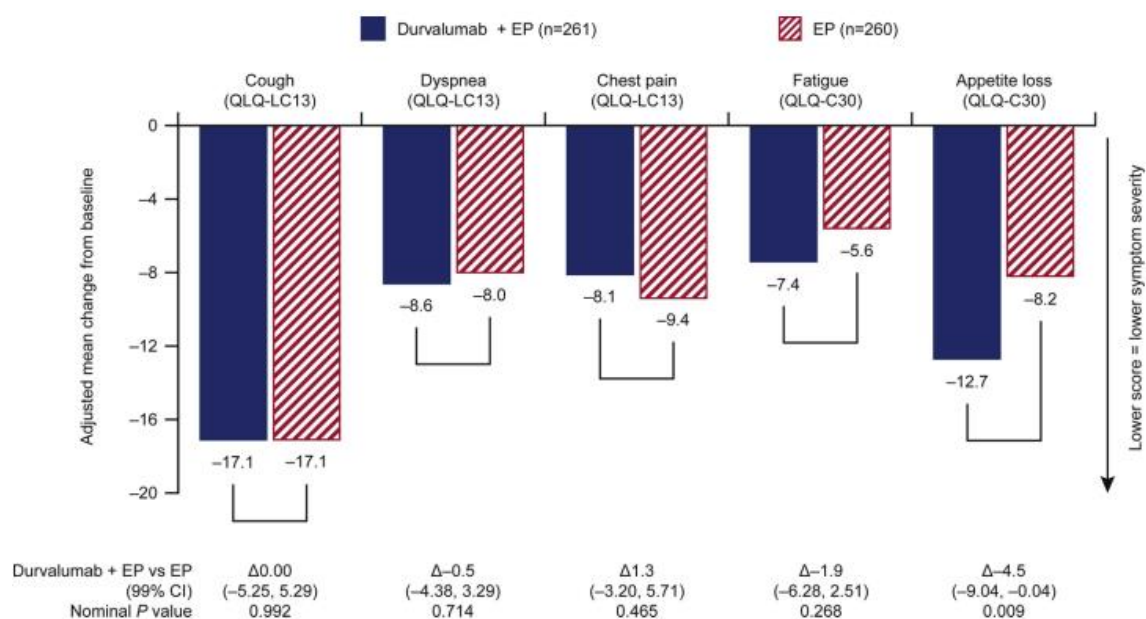
Dlhší medián času do zhoršenia symptómov sa pozoroval u pacientov v ramene s DUR+ETO+KPT/CPT v porovnaní s ramenom ETO+KPT/CPT v súvislosti s celkovým zdravotným stavom/QoL a pre všetky funkčné hodnoty, ako aj pre všetky škály symptómov QLQ-C30 a QLQ-LC13. Vo väčšine sledovaných symptómov bol rozdiel medzi ramenami štatisticky významný, viď Obrázok 11.

Obrázok 9: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli kvalita života v ITT populácii - dotazník EORTC QLQ-C30



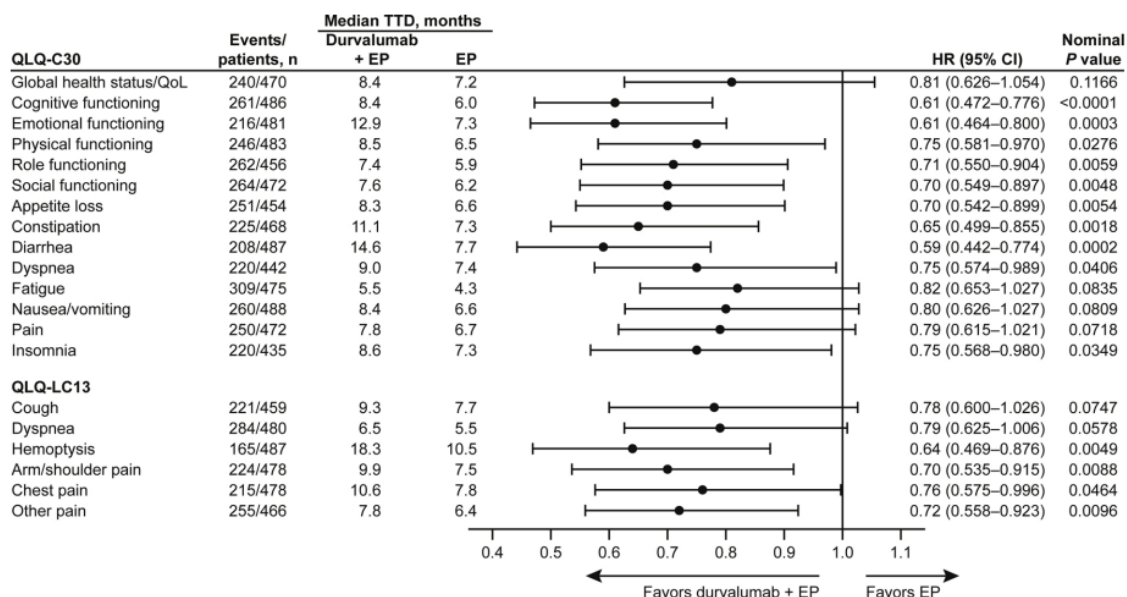
Zdroj: [30]

Obrázok 10: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli kvalita života v ITT populácii - dotazník EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13



Zdroj: [30]

Obrázok 11: Výsledky klinickej štúdie CASPIAN v ukazovateli kvalita života v ITT populácii - dotazník EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13 – čas do zhoršenia klinických príznakov



Zdroj: [30]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť DUR+ETO+KPT/CPT a ETO+KPT bola hodnotená na základe klinickej štúdie CASPIAN, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (265 pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 266 pacientov v ramene ETO+KPT).

Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Závažné AE (z angl. serious adverse events, SAE) boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie trvácneho alebo významného postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekárske alebo chirurgické zákroky, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov. Okrem toho AE pre malígne nádory hlásené počas štúdie by sa mali hodnotiť ako SAE [27 – Study Protocol].

Ťažké, stredne ťažké a mierne AE boli definované podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti v4.03 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [27 – Study Protocol].

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

AE vyskytujúce sa u viac než 10 % pacientov v štúdiu CASPIAN vo finálnej analýze s DCO v 01/2020 s mediánom sledovania 25,1 mesiaca sú uvedené v tabuľke nižšie (Obrázok 12):

- Výskyt AE bol v oboch ramenách vyvážený, celkovo bola frekvencia AE > 97 % (98 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 97 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT).
- Najčastejšími AE stupňa 3 a viac boli neutropénia (24 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 33 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT) a anémia (9 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 18 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT).
- SAE boli hlásené u 32 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a u 36 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT.
- AE vedúce k ukončeniu liečby aspoň jedným liekom v štúdiu boli hlásené u 10 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a u 9 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT.
- AE vedúce k úmrtiu sa vyskytli u 5 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT (z toho 2 % súviseli s liečbou: zástava srdca, dehydratácia, hepatotoxicita, intersticiálne ochorenie pľúc, pancytopenia a sepsa) a 6 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT (z toho 1 % súviseli s liečbou: pancytopenia a trombocytopenia s krvácaním).

Obrázok 12: Výsledky bezpečnosti v štúdiu CASPIAN, reportované AE, ktoré sa vyskytli

	Durvalumab plus platinum-etoposide (n=265)				Platinum-etoposide (n=266)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	89 (34%)	116 (44%)	42 (16%)	13 (5%)*	85 (32%)	107 (40%)	51 (19%)	15 (6%)*
Neutropenia	47 (18%)	38 (14%)	26 (10%)	0	36 (14%)	58 (22%)	30 (11%)	0
Anaemia	78 (29%)	24 (9%)	0	0	77 (29%)	47 (18%)	1 (<1%)	0
Nausea	88 (33%)	1 (<1%)	0	0	84 (32%)	5 (2%)	0	0
Alopecia	81 (31%)	3 (1%)	0	0	89 (33%)	2 (1%)	0	0
Decreased appetite	46 (17%)	2 (1%)	0	0	44 (17%)	2 (1%)	0	0
Constipation	43 (16%)	2 (1%)	0	0	51 (19%)	0	0	0
Thrombocytopenia	26 (10%)	11 (4%)	4 (2%)	0	27 (10%)	14 (5%)	11 (4%)	1 (<1%)
Fatigue	44 (17%)	4 (2%)	0	0	42 (16%)	3 (1%)	0	0
Asthenia	37 (14%)	5 (2%)	0	0	37 (14%)	3 (1%)	0	0
Vomiting	39 (15%)	0	0	0	41 (15%)	3 (1%)	0	0
Leucopenia	23 (9%)	17 (6%)	0	0	18 (7%)	14 (5%)	0	0
Diarrhoea	25 (9%)	4 (2%)	0	0	27 (10%)	3 (1%)	0	0
Dyspnoea	27 (10%)	5 (2%)	0	0	25 (9%)	4 (2%)	0	0
Cough	33 (12%)	2 (1%)	0	0	19 (7%)	0	0	0
Pyrexia	22 (8%)	0	0	0	17 (6%)	1 (<1%)	0	0
Back pain	22 (8%)	2 (1%)	0	0	17 (6%)	1 (<1%)	0	0
Pruritus	21 (8%)	0	0	0	10 (4%)	0	0	0
Headache	16 (6%)	1 (<1%)	0	0	22 (8%)	0	0	0
Neutrophil count decreased	9 (3%)	9 (3%)	8 (3%)	0	14 (5%)	8 (3%)	9 (3%)	0
Hyponatraemia	16 (6%)	7 (3%)	3 (1%)	0	5 (2%)	6 (2%)	1 (<1%)	0
Rash	16 (6%)	0	0	0	10 (4%)	0	0	0
Hyperthyroidism	26 (10%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
Pneumonia	6 (2%)	5 (2%)	0	0	8 (3%)	9 (3%)	0	1 (<1%)
Febrile neutropenia	3 (1%)	13 (5%)	1 (<1%)	0	0	14 (5%)	3 (1%)	0
White blood cell count decreased	10 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	11 (4%)	4 (2%)	2 (1%)	0
Hypertension	8 (3%)	8 (3%)	0	0	6 (2%)	1 (<1%)	0	0
Platelet count decreased	12 (5%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	8 (3%)	3 (1%)	3 (1%)	0
Lipase increased	3 (1%)	8 (3%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Amylase increased	5 (2%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Pulmonary embolism	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0

Zdroj: [upravené na základe 29]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie. Úpravy liečby súvisiace s liečbou DUR sú uvedené v SPC liečiva. DUR sa podáva ako intravenózna infúzia počas 1 hodiny. DUR sa podáva pred chemoterapiou v ten istý deň [15].

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia CASPIAN

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu CASPIAN považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečiva DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO+KPT/CPT. Pri hodnotení internej validity klinickej štúdie sme vychádzali z hodnotenia IQWiG [31] a CHMP-EMA [32]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- Pacienti dostávali v štúdii 4-6 cyklov KPT/CPT s ETO, podľa uváženia ošetrojúceho lekára. V hodnotení IQWiG [31, str. 10] sa uvádza, že neexistujú dôkazy o tom, že 6 cyklov oproti 4 cyklom chemoterapie je lepších z hľadiska mortality. V štúdii CASPIAN bola chemoterapia v ramene DUR+ETO+KPT/CPT obmedzená na maximálne 4 cykly v súlade so SPC liečiva DUR. V ramene ETO+KPT/CPT sa mohli podávať ešte ďalšie 2 cykly, pričom v štúdii 57 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT absolvovalo 6 cyklov [26]. IQWiG uvádza, že z dokumentov štúdie nie je jasné, aké kritériá boli použité na výber pacientov, ktorí dostali 6 cyklov chemoterapie a preto nie je možné zhodnotiť, či bola liečba so 6 cyklami chemoterapie pre pacientov primeraná. Možná nadmerná liečba v ramene ETO+KPT/CPT mohla ovplyvniť výsledky všetkých výsledkov relevantných pre pacienta. Podľa CHMP-EMA [32, str. 78] hoci väčšina smerníc odporúča 4 – 6 cyklov ETO+KPT/CPT na liečbu ES-SCLC v 1L, dôkazy o účinnosti pri porovnaní 4 a 6 cyklov sú minimálne a dlhšia expozícia môže viesť len k akumulovanej toxicite chemoterapie, čím sa pravdepodobne zhorší bezpečnosť pri kontrolnej skupine.
- IQWiG uvádza [31, str. 24], že podľa nemeckých národných odporúčaní sa PCI odporúča u pacientov, ktorí odpovedali na prvolíniovú liečbu chemoterapiou. Podľa ESMO odporúčaní je PCI odporúčaná u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu imunochemoterapiou, absolvovali liečbu chemoterapiou, na ktorú odpovedali a zároveň majú výkonnostný stav ECOG PS 0-2 [7]. Podľa protokolu štúdie CASPIAN sa PCI nevykonávalo u pacientov, ktorým bol administrovaný DUR z dôvodu, že jeho účinky v kombinácii s PCI nie sú známe. Avšak v štúdii ďalšej imunoterapie odporúčanej v tejto línii liečby, liečiva ATZ v rovnakej indikácii (štúdia IMpower, NCT02763579), bolo povolené PCI aj u pacientov v intervenčnom ramene počas udržiavacej liečby. V hodnotenej štúdii CASPIAN v ramene ETO+KPT/CPT absolvovalo PCI 8 % pacientov, čo je podľa IQWiG nízky počet, ak sa zoberie do úvahy zastúpenie pacientov bez prítomných metastáz v mozgu na začiatku štúdie a vysoké zastúpenie pacientov, ktorí odpovedali na liečbu chemoterapiou. Podľa IQWiG nie je zrejmé, koľkí z týchto pacientov podstúpili PCI po chemoterapii alebo či bola PCI vykonaná ako následná terapia. Preto zostáva otázne, či bola PCI vykonaná v štúdii CASPIAN u všetkých pacientov, ktorí boli vhodní na tento úkon. Okrem toho, vzhľadom na nepovolenie PCI v intervenčnej skupine, nie sú k dispozícii žiadne údaje o kombinovanom použití PCI a DUR.
- Podľa IQWiG [31, str. 24] spočíva neistota aj v nepovolenej rádioterapii hrudníka v oboch ramenách. Absolvovanie rádioterapie hrudníka nebolo povolené do progresie ochorenia a následnej liečby. Podľa nemeckých národných odporúčaní sú náznaky, že rádioterapia primárneho nádoru môže predĺžiť celkové prežívanie po absolvovaní chemoterapie a u niektorých pacientov je vyslovene odporúčaná. Podľa ESMO odporúčaní je rádioterapia hrudníka odporúčaná u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu imunochemoterapiou, absolvovali liečbu chemoterapiou, na ktorú odpovedali a zároveň majú výkonnostný stav ECOG PS 0-2 [7]. Okrem toho pri ATZ v rovnakej indikácii bola táto rádioterapia povolená v oboch ramenách. Preto nepovolenie tejto terapie v štúdii CASPIAN nie je podľa IQWiG opodstatnené. Podľa IQWiG výrazne vyššie množstvo rádioterapií po progresii v následnej liečbe v ramene ETO+KPT/CPT v štúdii CASPIAN poukazuje na to, že rádioterapia hrudníka by bola indikovaná ako následná terapia po chemoterapii pre pacientov, ktorí odpovedali na liečbu chemoterapiou a majú ECOG PS 0-2, najmä v ramene ETO+KPT/CPT.

- Podľa IQWiG [31] bolo riziko skreslenia na úrovni štúdie a pre ukazovateľ celkové prežívanie vyhodnotené ako nízke a ako vysoké pre všetky ostatné ukazovatele. Limitácie štúdie opísané vyššie celkovo viedli k zníženej istote záverov.
- Neistota spočíva v otvorenom dizajne štúdie. Analýzy morbidít a kvality života boli vyhodnotené investigátorom [26, Study Protocol – str. 137]. Otvorený dizajn štúdie vedie k možnému riziku skreslenia pri uvedených ukazovateľoch.
- Limitáciou štúdie je absencia formálneho testovania PFS. Hierarchické testovanie vyžadovalo štatisticky významné zlepšenie OS v oboch intervenčných ramenách: ramene DUR+tremelimumab+ETO+KPT/CPT a ramene DUR+ETO+KPT/CPT voči ramenu ETO+KPT/CPT pred pristúpením k testovaniu PFS. Keďže sa tak nestalo, formálne testovanie PFS sa nevykonalo [6,32– str. 79].

Externá validita

Klinická štúdia CASPIAN

Externú validitu štúdie CASPIAN považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdie:

- V klinickej štúdii boli zaradení len pacienti s ECOG PS 0-1, čo nie je adresované v návrhu indikačného obmedzenia. Z toho dôvodu a z dôvodu, že liečba DUR+ETO+KPT/CPT je podľa ESMO odporúčaná len u pacientov s ECOG PS 0-1, navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia (viac v podkapitole 3.8).
- Pacienti v štúdii nemali povolené absolvovať PCI v ramene s DUR a rádioterapiu hrudníka ani v jednom ramene. Takéto obmedzenie prináša neistotu, nakoľko v reálnej klinickej praxi je možnosť, že im bude uvedená liečba indikovaná. Ohľadom použitia PCI a rádioterapie hrudníka v klinickej praxi sme kontaktovali klinických odborníkov:
 - Podľa klinickej odborníčky A sa PCI nebude vykonávať počas udržiavacej liečby po DUR+ETO+KPT/CPT, pričom celkovo celosvetovo dochádza k zníženej frekvencii PCI.
 - Z vyjadrenia klinickej odborníčky A vyplýva, že rádioterapia hrudníka bola v štúdii CASPIAN po ukončení liečby ako následná liečba u 30% v ramene s chemoterapiou a 25% v ramene s imunochemoterapiou. Podľa odborníčky sa liečba využíva pravdepodobne pri izolovanej progresii v oblasti hrudníka, pričom v takom prípade by bola použitá rádioterapia hrudníka aj v reálnej klinickej praxi.
 - Na základe vyjadrenia klinickej odborníčky A teda nepredpokladáme významné využitie PCI alebo rádioterapie hrudníka pred progresiou ochorenia v klinickej praxi (či už v prípade intervencie alebo komparátora), čo znižuje pomenovanú neistotu.
- V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdii. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti, ktorí v minulosti absolvovali rádioterapiu hrudníka alebo mali naplánovanú konsolidačnú rádioterapiu hrudníka, mali aktívne alebo vyliečené autoimunitné ochorenie alebo zápalové ochorenie, paraneoplastický syndróm autoimunitnej povahy vyžadujúci systémovú liečbu a iné.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie DUR ku kombinácii ETO+KPT/CPT preukázalo štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti samotnej kombinácii ETO+KPT/CPT v ukazovateli celkové prežívanie v štúdii CASPIAN.

Štúdia CASPIAN je randomizovaná, otvorená, pre sponzora zaslepená (do času primárnej analýzy v 03/2019), multicentrická štúdia fázy 3, porovnávajúca účinnosť DUR+ETO+CPT/KPT voči ETO+CPT/KPT.

Pacienti užívajúci DUR+ETO+KPT/CPT dosiahli na základe štúdie CASPIAN v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) štatisticky signifikantne lepšie výsledky mortality oproti pacientom užívajúcim ETO+KPT/CPT. Pri mediáne dĺžky sledovania 39,4 mesiaca bol medián OS 12,9 mesiaca (95 % CI: 11,3-14,7 mesiaca) v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 10,5 mesiaca (95 % CI: 9,3-11,2 mesiaca) v ramene ETO+CPT/KPT. Hodnota HR (z angl. hazard ratio, pomer rizík) pre OS predstavuje 0,71 (95 % konfidenčný interval (z angl. confidence interval; CI) 0,60-0,86; $p = 0,0003$). V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k úmrtiu u 82,5 % pacientov a v ramene ETO+KPT/CPT u 92,2 % pacientov. Výsledky mortality považujeme na základe vyhlásenia autorov publikácie a klinickej odborníčky A za klinicky relevantné. Podľa klinickej odborníčky A, nakoľko ide o agresívne ochorenie, za klinicky relevantné predĺženie prežívania je možné považovať predĺženie OS aj o jeden mesiac.

Výsledky prežívania bez progresie v populácii ITT ukazujú, že pri mediáne dĺžky sledovania 25,1 mesiaca bol medián PFS 5,1 mesiaca (95 % CI: 4,7-6,2) v ramene DUR+ETO+CPT/KPT a 5,4 mesiaca (95 % CI: 4,8-6,2) v ramene ETO+CPT/KPT. Hodnota HR pre PFS predstavuje 0,80 (95 % CI: 0,66-0,96, p neuvedené). Výsledky neboli formálne testované na štatistickú významnosť. V ramene s DUR+ETO+CPT/KPT došlo k progresii ochorenia alebo úmrtiu u 87 % pacientov a v ramene ETO+CPT/KPT u 88 % pacientov.

Výsledky mortality a morbidoty v populácii ITT považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé.

Prínos v kvalite života oproti komparátoru celkovo považujeme za nepreukázaný, výsledky štúdie však naznačujú potencionálne zlepšenie v niektorých oblastiach. V zmene oproti východiskovej hodnote nastalo štatisticky signifikantné zlepšenie výlučne v symptóme chuť do jedla v ramene DUR+ETO+KPT/CPT oproti ramenu ETO+KPT/CPT (rozdiel -4,5 bodu, 99 % CI: -9,04 až -0,04, $p = 0,009$), v ostatných symptómoch (kašeľ, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku, únava) nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami. Okrem toho bol hodnotený čas do zhoršenia symptómov, kde bol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel medzi ramenami vo väčšine pozorovaných parametrov v prospech intervencie (Obrázok 11). Nebol zaznamenaný štatisticky signifikantný rozdiel v celkovej kvalite života medzi ramenami, ani v zmene oproti východiskovej hodnote, ani v čase do zhoršenia symptómov.

Z pohľadu bezpečnosti bol výskyt nežiaducich účinkov v oboch ramenách vyvážený (98 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a 97 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT). Závažné nežiaduce účinky boli hlásené u 32 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a u 36 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT. Nežiaduce účinky vedúce k úmrtiu sa vyskytli u 5 % pacientov v ramene DUR+ETO+KPT/CPT (z toho 2 % súviseli s liečbou) a 6 % pacientov v ramene ETO+KPT/CPT (z toho 1 % súviseli s liečbou). Bezpečnosť pokladáme v oboch ramenách za podobnú.

Limitácie a zdroje neistoty z hľadiska dizajnu štúdie vyplývajú z absencie známych kritérií na výber pacientov so 4 a 6 cyklami chemoterapie v ramene ETO+KPT/CPT, nepovoleného profylaktického ožarovania lebky u pacientov, ktorým bol administrovaný DUR, nepovolennej rádioterapii hrudníka v oboch ramenách pred progresiou ochorenia, otvoreného dizajnu štúdie a absencie formálneho testovania PFS. Riziko skreslenia na úrovni štúdie a pre ukazovateľ OS bolo vyhodnotené ako nízke, pre všetky ostatné ukazovatele ako vysoké. Do štúdie boli zahrnutí výlučne pacienti s ECOG PS 0-1, čo nie je adresované v návrhu indikačného obmedzenia. Z toho dôvodu a z dôvodov, že liečba DUR+ETO+KPT/CPT je podľa ESMO odporúčaná len u pacientov s ECOG PS 0-1 a v tejto skupine pacientov ju odporúča aj klinická odborníčka A, navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia o podmienku ohľadom výkonnostného stavu pacienta.

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. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Durvalumab pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie v kombinácii s ETO+KPT/CPT nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol režim DUR+ETO+KPT/CPT voči samotnej ETO+KPT/CPT ICUR vo výške 68,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2025 je 68,0-tisíc €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 744,97 eur a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DUR+ETO+KPT/CPT ICUR voči ETO+KPT/CPT vo výške 97,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. DUR+ETO+KPT/CPT dosahuje klinický prínos voči CHIT±ASCT + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Aby liek Imfinzi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 744,97 eur a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Zdrojom neistoty je dlhodobý vplyv liečby na celkové prežívanie a absencia vyprchania liečby, nakoľko dlhodobý účinok liečby nie je známy a zmena modelovania extrapolácií klinických dát, prípadne zapracovanie vyprchania prínosu, významne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti.

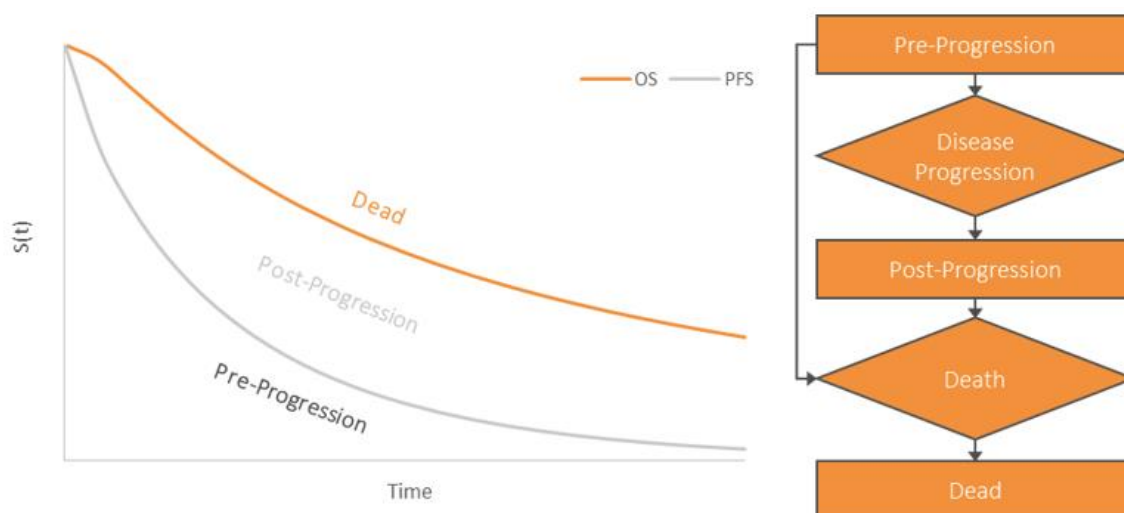
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

Pri zapnutí modelu bol ICUR vo výške 67 952 €/QALY pri úhrade za DUR vo výške ■■■ €. Pri aktualizácii modelu bez vykonania akýchkoľvek zmien bol ICUR zmenený. FEM po aktualizácii pokladáme za základný scenár DR.

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model pracuje s tromi vzájomne sa vylučujúcimi zdravotnými stavmi: PFS, prežívanie po progresii (z angl. post-progression survival, PPS) a Smrť. Štruktúra modelu je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 13). Vo FEM je modelovaná nákladová efektívnosť voči komparátoru ETO+KPT/CPT. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. V modeli sa používa korekcia na polovicu cyklu pri prínosoch aj nákladoch. Bola zvolená perspektíva platcu, časový horizont 30 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Obrázok 13: Štruktúra farmako-ekonomického modelu dodaného DR



Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložený typ FEM. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** typ modelu. PSM model je v onkológii štandardne používaným typom modelu vo farmako-ekonomických hodnoteniach. Evidujeme, že pre anglickú agentúru NICE DR predložil rovnaký typ FEM s rovnakými klinickými dôkazmi (z rovnakých časov analýzy dát). Sme toho názoru, že model je v niektorých aspektoch prenositeľný na slovenský kontext.
- Ostatné základné nastavenia **akceptujeme**. Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. Použitá perspektíva a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie. Pri zvolenej dĺžke cyklu v kombinácii s dávkovaním DUR nepokladáme použitie korekcie na polovicu cyklu za adekvátne, avšak vzhľadom na zanedbateľný dopad na výsledok nastavenie akceptujeme. Preferovali by sme celoživotný časový horizont (do 100 rokov, t. j. časový horizont 37,6 roka), avšak nakoľko v modeli nie je možné zmeniť časový horizont a nepredpokladáme významný dopad na výsledok, nastavenie akceptujeme.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

DR čerpá údaje o účinnosti (OS, PFS) a bezpečnosti zo štúdie CASPIAN pri sledovaní 39,4 mesiaca pre OS a 25,1 mesiaca pre PFS. Celkové prežívanie je upravené podľa úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2023. V predloženom FEM pacienti zotrvávajú na liečbe podľa krivky času do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD) vychádzajúcej zo štúdie CASPIAN.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie údajov o účinnosti podľa štúdie CASPIAN. Tieto dáta považujeme za dostatočne zrelé na projektovanie dlhodobého prínosu.
- **Akceptujeme** použitie úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2023. Nepredpokladáme významný dopad na ICUR pri ich aktualizácii na úmrtnostné tabuľky za rok 2024.
- K modelovanej účinnosti sa vyjadrujeme samostatne v časti 5.2.4 a ku modelovaniu ToT v časti 5.2.7.

5.2.3 Populácia

Základné údaje o pacientoch sú prebraté zo štúdie CASPIAN. Počiatočný vek pacientov v modeli je 62,4 roka, hmotnosť pacientov je 82,4 kg, povrch tela 1,99 m². Zastúpenie mužov je 69,6 %. Klírens kreatinínu (potrebný na určenie dávkovania liečiv v následnej liečbe) je 66,9 ml/min.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Na modelovanie OS v oboch ramenách DR využíva údaje zo štúdie CASPIAN. Modelovanie OS zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie a spline parametrizácie (Obrázok 14, Obrázok 15). Tabuľka 4 uvádza skóre Akaikeho informačného kritéria (z angl. Akaike information criterion, AIC) a Bayesovského informačného kritéria (z angl. Bayesian information criterion, BIC) pre jednotlivé parametrizácie OS. V základnom scenári je zvolená Spline Hazard (3 uzly) distribúcia pre obe ramená.

Podľa testovania DR predpoklad proporcionality rizík pre OS nie je splnený a z toho dôvodu pre každé rameno samostatne prispôbil individuálne modely prežívania. Na základe kritérií AIC a BIC sa Spline Hazard (3 uzly) javí ako najvhodnejšia parametrizácia na modelovanie OS v oboch ramenách. Podľa DR na základe analýzy 5-ročného prežívania by mohla byť v oboch ramenách možnosť aj Spline Odds (2 uzly), čo bolo podľa DR podporené aj klinickým odborným posudkom. Okrem toho DR pri výbere kriviek zvažil aj kvalitu prispôsobenia modelu k údajom o 36-mesačnom OS zo štúdie CASPIAN, klinicky očakávaný vývoj rizika úmrtia a klinicky realistickú dlhodobú extrapoláciu pre obe ramená.

V modeli bola zapracovaná všeobecná mortalita na základe úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2023. Celkové prežívanie je limitované prežívaním všeobecnej populácie (rizikom úmrtia pacientov nemôže byť nižšie ako riziko úmrtia všeobecnej populácie).

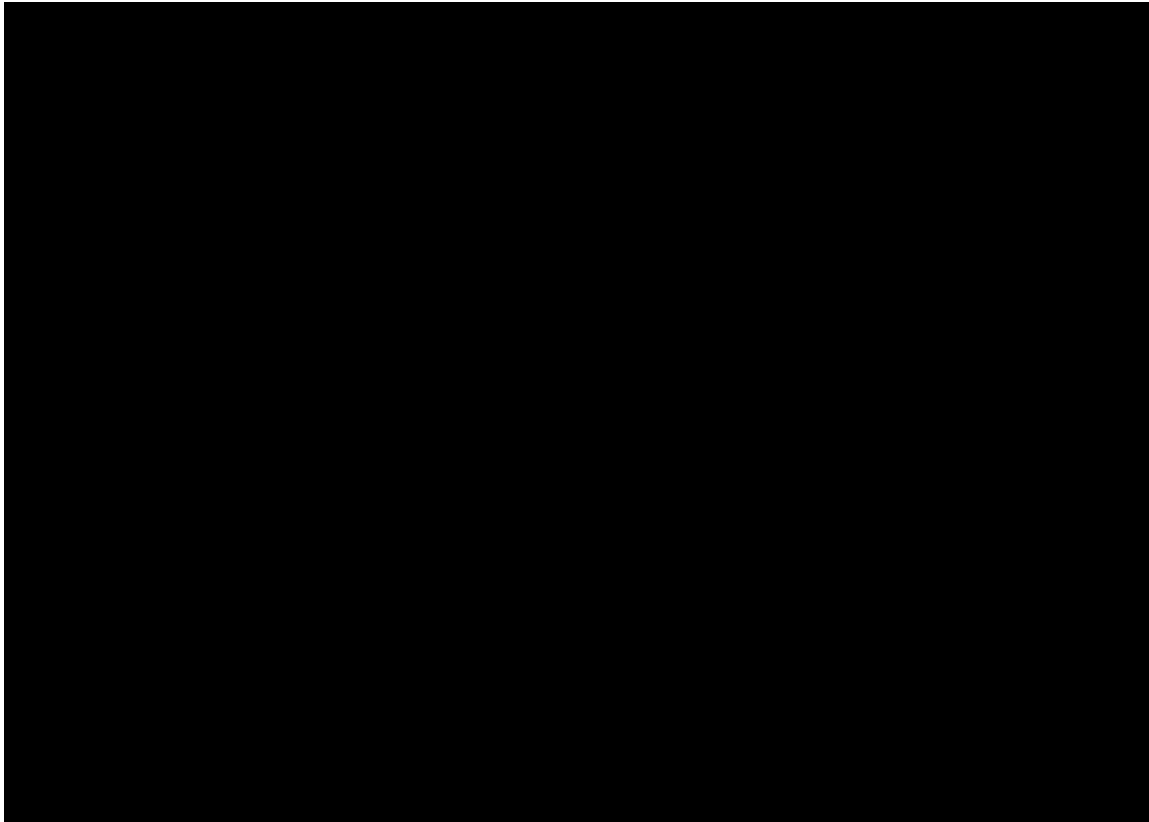
Tabuľka 4: Skóre AIC a BIC pre voliteľné extrapolácie OS v modeli

Extrapolácia	DUR+ETO+KPT/CPT				ETO+KPT/CPT			
	AIC		BIC		AIC		BIC	
Exponenciálna	1765,59	11	1769,18	8	1809,51	12	1813,10	11
Weibull	1766,53	12	1773,71	11	1788,63	10	1795,82	8
Gompertz	1764,87	10	1772,05	9	1806,28	11	1813,47	12
Log-normálna	1774,27	13	1781,45	13	1810,06	13	1817,25	13
Log-logistická	1748,49	7	1755,67	6	1779,44	7	1786,63	4
Generalizovaná Gamma	1761,80	8	1772,57	10	1785,31	8	1796,09	9
Spline Hazard (1 uzol)	1763,90	9	1774,67	12	1787,33	9	1798,11	10
Spline Hazard (2 uzly)	1729,88	3	1744,24	3	1768,37	1	1782,75	2
Spline Hazard (3 uzly)	1723,96	1	1741,91	1	1770,10	4	1788,07	6
Spline Odds (1 uzol)	1745,49	6	1756,26	7	1769,51	3	1780,29	1
Spline Odds (2 uzly)	1735,61	4	1749,98	4	1768,84	2	1783,21	3
Spline Odds (3 uzly)	1726,19	2	1744,14	2	1771,10	5	1789,08	7
Spline Normal (1 uzol)*	-	-	-	-	-	-	-	-
Spline Normal (2 uzly)	1740,57	5	1754,93	5	1773,20	6	1787,58	5
Spline Normal (3 uzly)*	-	-	-	-	-	-	-	-

*nedostupné z dôvodu nedostatočnej konvergenzie modelu

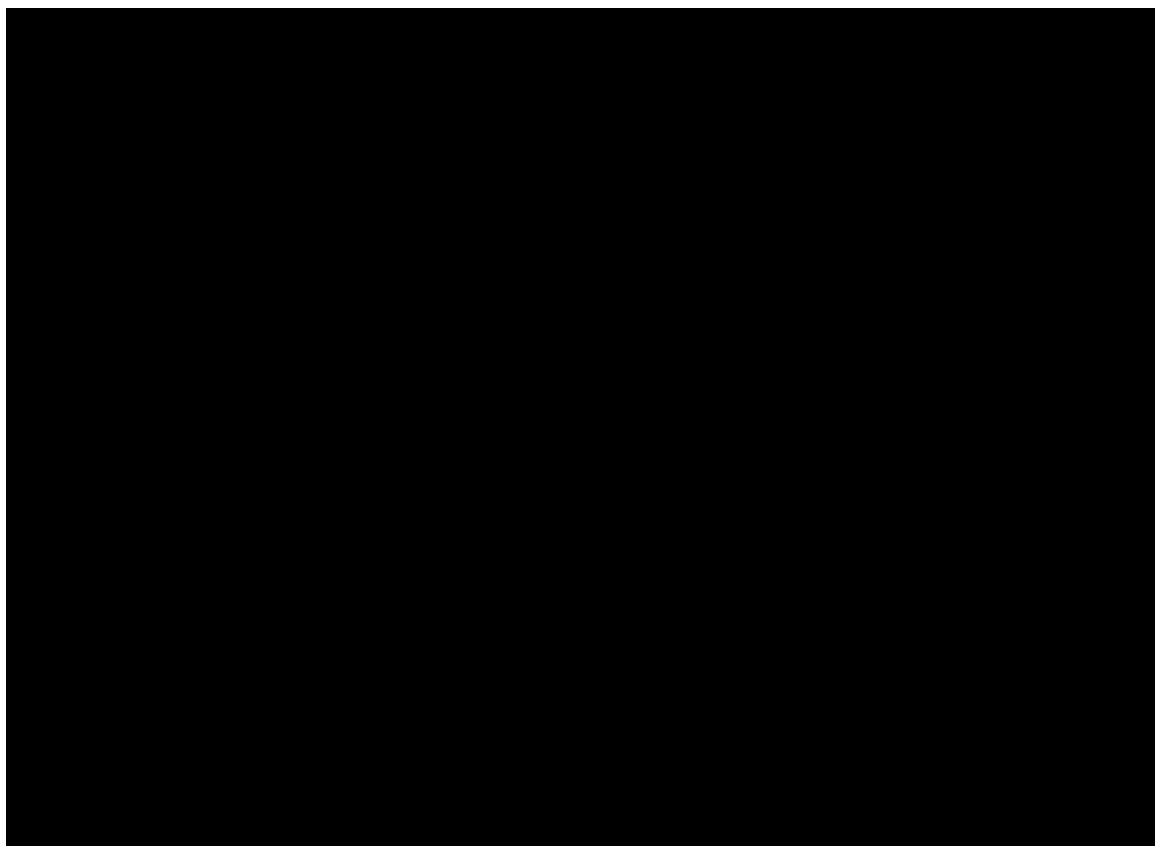
Zdroj: [6]

Obrázok 14: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Obrázok 15: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene ETO+KPT/CPT



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania dlhodobého prínosu v OS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie pomocou spline parametrizácie. NICE v technickom dokumente NICE DSU (z angl. Decision Support Unit) 21 uvádza, že pre prežívanie pri liečbe imunoterapiou (vzhľadom na oddialený nástup účinku) môže byť vhodné použiť komplexnejšie spôsoby modelovania, ako sú napr. spline modely [33, str. 5].
- **Neakceptujeme** modelovanie pomocou parametrizácie Spline Hazard (3 uzly) v oboch ramenách. V oboch ramenách preferujeme použitie parametrizácie Spline Odds (2 uzly) z nasledujúcich dôvodov:
 - Výber medzi rôznymi Spline krivkami podľa najlepšieho fitu môže byť problematický vzhľadom na to, že s narastajúcim počtom uzlov sa zlepšuje fit, avšak stúpa riziko overfittingu. To znamená, že krivka lepšie sedí na danú vzorku pacientov, ale horšie by sedela na iné vzorky, a tým by horšie predpovedala všeobecný trend v danej patientskej populácii. V prípade krivky Spline Odds (2 uzly) klesá riziko overfittingu oproti nastaveniu DR.
 - Podľa NICE DSU 21 pri veľkom počte uzlov môže byť extrapolácia založená na trende zaznamenanom ku koncu sledovania, ktorý môže byť založený na obmedzenom počte udalostí [33], čím sa znižuje validita extrapolácie. Krivka Spline Hazard (3 uzly) a krivka Spline Odds (2 uzly) sa v ramene intervencie výraznejšie oddeľujú približne medzi 40. – 45. mesiacom, pričom v štúdií bolo v 39. mesiaci cca 10 % pacientov a v 42. mesiaci 5 % pacientov v riziku. Krivka Spline Hazard (3 uzly) následne modeluje najoptimistickejšie prežívanie spomedzi všetkých kriviek (6 % pacientov po 20 rokoch, vs 3 % pacientov v Spline Odds (2 uzly)), čo môže byť vzhľadom na závažnosť ochorenia klinicky menej plauzibilné.
 - Vzhľadom na výsledok modelu predstavuje Spline Odds (2 uzly) konzervatívnejšie nastavenie oproti Spline Hazard (3 uzly). Nakoľko dlhodobý prínos je neistý a v modeli nie je explicitne modelované vyprchanie prínosu, preferujeme konzervatívne nastavenie.
 - Parametrizáciu Spline Odds (2 uzly) použil DR v modelovaní NICE pri rovnakých klinických dátach [34, str. 76] a EAG-NICE výber nerozporovala [34]. Tento model bol zároveň validovaný

klinickými odborníkmi NICE a popísaný ako klinicky plauzibilný. Odhadované miery prežívania zo štúdie a podľa jednotlivých parametrizácií sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Rozdiely v prežívaní sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 16). Zmena nastavenia zvyšuje ICUR DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO+KPT/CPT o 26,0-tisíc €/QALY. Naďalej konštatujeme neistotu vo výsledkoch nákladovej efektívnosti z dôvodu neistoty spojenej s dlhodobým účinkom liečby pri ochorení ES-SCLC.

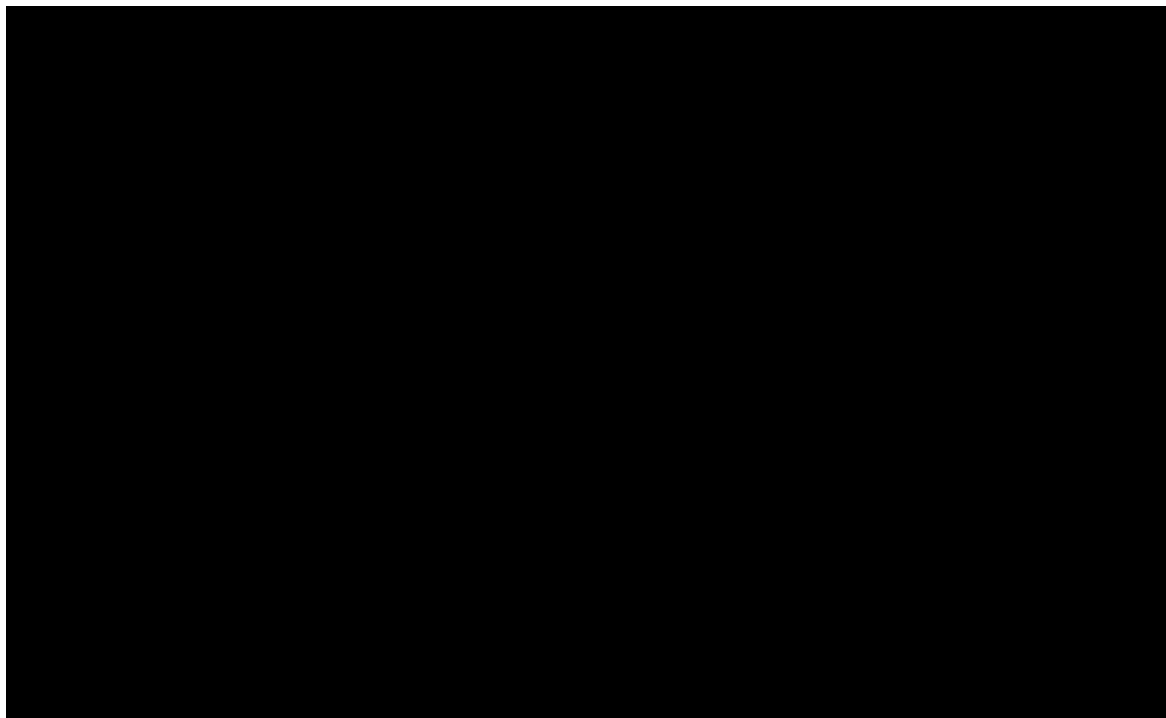
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania zohľadnenia mortality všeobecnej populácie v oboch ramenách.

Tabuľka 5: Odhad miery prežívania zo štúdie a podľa jednotlivých parametrizácií

DUR+ETO+KPT/CPT	1 rok	1,5 roka	2 roky	3 roky	5 rokov
V štúdiu CASPIAN	52,8 %	32,0 %	22,9 %	17,6 %	-
Exponenciálna					
Weibull					
Gompertz					
Log-normálna					
Log-logistická					
Generalizovaná Gamma					
Spline Hazard (1 uzol)					
Spline Hazard (2 uzly)					
Spline Hazard (3 uzly)					
Spline Odds (1 uzol)					
Spline Odds (2 uzly)					
Spline Odds (3 uzly)					
Spline Normal (2 uzly)					
ETO+KPT/CPT	1 rok	1,5 roka	2 roky	3 roky	5 rokov
V štúdiu CASPIAN	39,3 %	24,8 %	13,9 %	5,8 %	-
Exponenciálna					
Weibull					
Gompertz					
Log-normálna					
Log-logistická					
Generalizovaná Gamma					
Spline Hazard (1 uzol)					
Spline Hazard (2 uzly)					
Spline Hazard (3 uzly)					
Spline Odds (1 uzol)					
Spline Odds (2 uzly)					
Spline Odds (3 uzly)					
Spline Normal (2 uzly)					

Zdroj: [28, 6]

Obrázok 16: Prežívanie pacientov v modeli podľa DR a podľa NIHO



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Prežívanie bez progresie

Na modelovanie PFS v oboch ramenách DR využíva údaje zo štúdie CASPIAN. Modelovanie PFS zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie a spline parametrizácie (Obrázok 17, Obrázok 18). Tabuľka 6 uvádza skóre AIC a BIC pre jednotlivé parametrizácie PFS. V základnom scenári je zvolená parametrizácia Spline Hazard (3 uzly) pre obe ramená. V modeli bolo nastavené limitovanie krivky PFS pomocou krivky OS.

Podľa testovania DR predpoklad proporcionality rizík pre PFS nie je splnený a z toho dôvodu pre každé rameno samostatne prispôbil individuálne modely prežívania. Na základe kritérií AIC a BIC sa Spline Odds (2 uzly) javí ako najvhodnejšia distribúcia na modelovanie PFS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a Spline Hazard (3 uzly) ako najvhodnejšia na modelovanie PFS v ramene ETO+KPT/CPT. Podľa DR na základe analýzy 5-ročného PFS by mohla byť Spline Hazard (3 uzly) vhodná aj pre modelovanie ramena DUR+ETO+KPT/CPT.

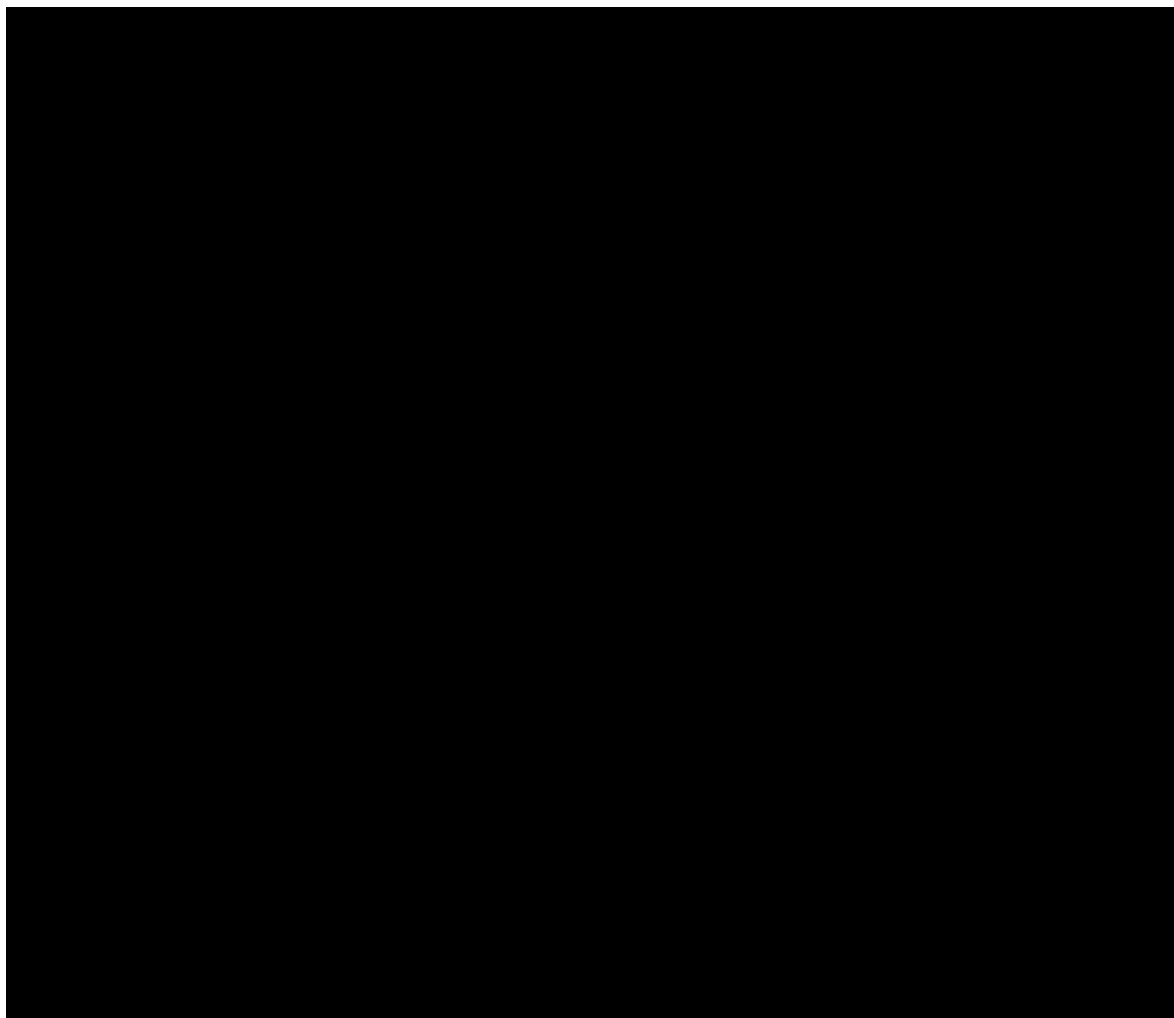
Tabuľka 6: Skóre AIC a BIC pre voliteľné extrapolácie PFS v modeli

Distribúcia	DUR+ETO+KPT/CPT				ETO+KPT/CPT			
	AIC		BIC		AIC		BIC	
Exponenciálna	1489,42	13	1493,02	12	1357,14	13	1360,73	13
Weibull	1488,64	12	1495,83	13	1309,31	11	1316,50	11
Gompertz	1484,01	11	1491,19	11	1351,78	12	1358,97	12
Log-normálna	1460,52	10	1467,70	9	1308,46	10	1315,65	10
Log-logistický	1430,75	6	1437,93	6	1277,96	7	1285,15	7
Generalizovaná Gamma	1459,80	9	1470,57	10	1293,33	8	1304,12	8
Spline Odds (1 uzol)	1432,57	7	1443,35	7	1263,60	5	1274,39	6
Spline Odds (2 uzly)	1383,56	1	1397,93	1	1263,95	6	1278,33	3
Spline Odds (3 uzly)	1385,21	4	1403,17	4	1239,01	3	1256,98	4
Spline Hazard (1 uzol)	1447,28	8	1458,05	8	1296,75	9	1307,54	9
Spline Hazard (2 uzly)	1384,26	3	1398,62	2	1251,41	4	1265,79	4
Spline Hazard (3 uzly)	1383,91	2	1401,86	3	1236,72	1	1254,69	1
Spline Normal (1 uzol)*	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-
Spline Normal (2 uzly)*	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-
Spline Normal (3 uzly)	1390,23	5	1408,19	5	1238,24	2	1256,32	2

*nedostupné z dôvodu nedostatočnej konvergenzie modelu

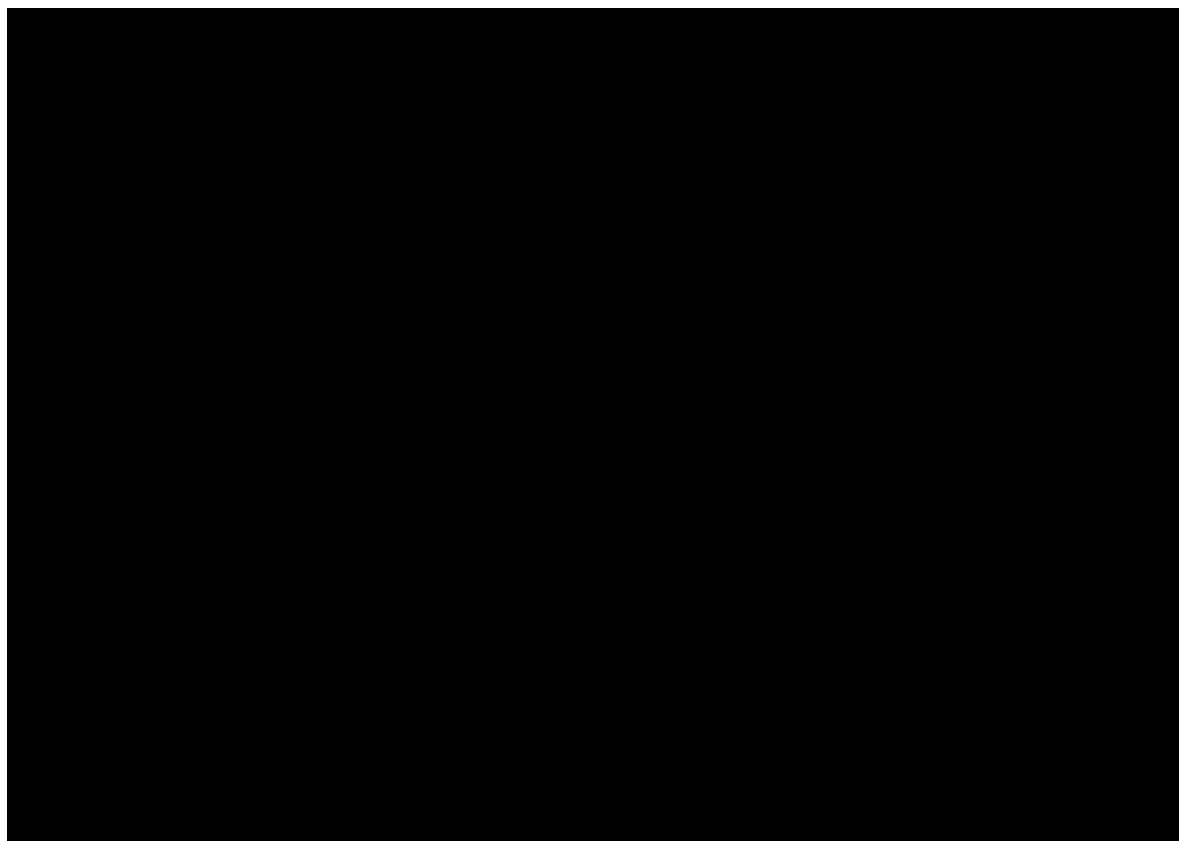
Zdroj: [6]

Obrázok 17: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Obrázok 18: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene ETO+KPT/CPT



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania dlhodobého prínosu v PFS **neakceptujeme**. Nastavili sme rovnaký prínos v PFS v oboch ramenách a zvolili sme parametrizáciu Spline Odds (2 uzly). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie rozdielneho PFS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a ETO+KPT/CPT. V štúdii CASPIAN nebol preukázaný prínos pridania DUR k ETO-KPT/CPT v PFS, nakoľko výsledky neboli formálne testované na štatistickú významnosť. Z toho dôvodu sme nastavili rovnaké PFS v oboch ramenách, podľa ramena ETO+KPT/CPT. Štandardne by sme preferovali nastavenie podľa DUR+ETO+KPT/CPT, avšak v modeli toto nastavenie viedlo k mierne neplauzibilným výsledkom. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO+KPT/CPT o 2,0-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie pomocou parametrizácie Spline Hazard (3 uzly), preferujeme použitie distribúcie Spline Odds (2 uzly) z podobných dôvodov ako v prípade OS (vyššie). DR pri modelovaní PFS pre NICE použil parametrizácie Spline Odds (2 uzly) [34, str. 80] a EAG-NICE ju nerozporovala [34]. Tento model bol zároveň validovaný klinickými odborníkmi a popísaný ako klinicky plauzibilný. Odhadované miery PFS podľa jednotlivých parametrizácií sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Zmena nastavenia má zanedbateľný dopad na výsledok.
- Vyššie uvedené zmeny vedú k zvýšeniu ICUR DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO+KPT/CPT o 2,0-tisíc €/QALY. Rozdiely v PFS sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 19).
- **Akceptujeme** spôsob limitácie PFS krivkou OS.

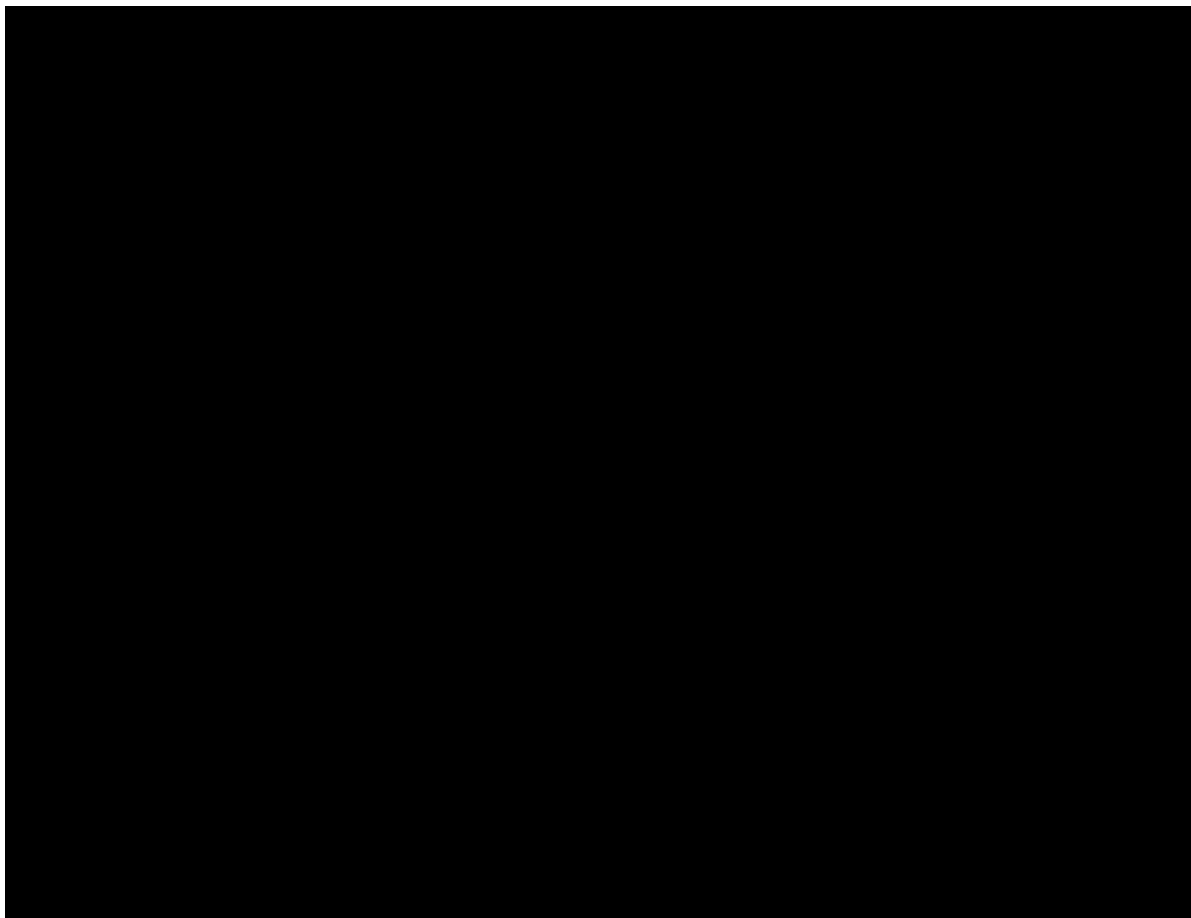
Tabuľka 7: Odhad miery PFS podľa jednotlivých parametrizácií

DUR+ETO+KPT/CPT	1 rok	2 roky	5 rokov
Exponenciálna			
Weibull			
Gompertz			
Log-normálna			
Log-logistická			
Generalizovaná Gamma			
Spline Odds (1 uzol)			
Spline Odds (2 uzly)			
Spline Odds (3 uzly)			
Spline Hazard (1 uzol)			
Spline Hazard (2 uzly)			
Spline Hazard (3 uzly)			
Spline Normal (3 uzly)			
ETO+KPT/CPT*			
Exponenciálna			
Weibull			
Gompertz			
Log-normálna			
Log-logistická			
Generalizovaná Gamma			
Spline Odds (1 uzol)			
Spline Odds (2 uzly)			
Spline Odds (3 uzly)			
Spline Hazard (1 uzol)			
Spline Hazard (2 uzly)			
Spline Hazard (3 uzly)			
Spline Normal (3 uzly)			

*V NIHO nastavení FEM je PFS v ramene ETO+KPT/CPT nastavené podľa ramena DUR+ETO+KPT/CPT

Zdroj: [6]

Obrázok 19: Prežívanie bez progresie pacientov v modeli podľa DR a podľa NIHO



Poznámka: Nakoľko neakceptujeme modelovanie rozdielného PFS v ramene DUR+ETO+KPT/CPT a ETO+KPT/CPT, v NIHO nastavení je modelovaná rovnaká krivka PFS v oboch ramenách, a to podľa ramena ETO+KPT/CPT.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos liečby DUR+ETO+KPT/CPT časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Vzhľadom na prognózu ochorenia je akceptovanie dlhodobého prínosu liečby veľmi neisté. Podľa klinickej odborníčky A, pokiaľ pacient pokračuje v udržiavacej liečbe DUR v monoterapii, prínos liečby nevyprchá. Na základe vyjadrenia klinickej odborníčky, KM dát z 3-ročného sledovania v štúdií, TTD a iných faktorov akceptujeme nezpracovanie vyprchania prínosu, a to aj vzhľadom na konzervatívnejšie modelovanie prínosu v OS v nastavení NIHO (vyššie).

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty v závislosti od stavu pacienta, ktoré sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Údaje pochádzajú zo štúdie CASPIAN – hodnoty EQ-5D-5L zo štúdie CASPIAN boli transformované na skóre utility a následne konvertované z EQ-5D-5L na EQ-5D-3L. V základnom scenári DR nepredpokladal rozdiel v hodnote utilít medzi ramenami. DR v modeli aplikoval vplyv veku na utilitu na základe metodiky Ara a Brazier (2011) [35].

Pre pokles kvality života v dôsledku AE bral DR do úvahy AE stupňa 3 a 4, ktoré sa vyskytli u viac než 2 % pacientov v jednom z ramien (Tabuľka 9). Hodnoty disutilít boli získané z publikovanej literatúry. Trvanie jednotlivých nežiaducich udalostí bolo stanovené buď na základe údajov zo štúdie CASPIAN, alebo z iných literárnych zdrojov. Konkrétne literárne zdroje sú uvedené vo farmako-ekonomickom rozbere (FER). Disutility sa v modeli uplatňuje ako jednorazové zníženie utility.

Tabuľka 8: Hodnoty utilít špecifické pre zdravotné stavy

Zdravotný stav	EQ-5D-3L
Bez progresie (PFS)	■
Po progresii (PPS)	■

Zdroj: [6]

Tabuľka 9: Použité disutility pre AE s uvedenou dĺžkou trvania

Nežiaduci účinok	Disutilita	Zdroj disutility	Trvanie (dni)	Zdroj
Anémia	-0,073	literatúra	14,0	literatúra
Hnačka (stupeň 2)	-0,047	literatúra	8,4	štúdia CASPIAN
Hnačka (stupeň 3/4)	-0,047	literatúra	32,4	štúdia CASPIAN
Febrilná neutropénia	-0,090	literatúra	7,0	literatúra
Leukopénia	-0,090	Rovnaké ako neutropénia	10,0	Rovnaké ako neutropénia
Zvýšená lipáza	-0,019	Predpoklad	11,0	literatúra
Nauzea/vracanie	-0,048	literatúra	5,0	literatúra
Neutropénia	-0,090	literatúra	10,0	literatúra
Pokles počtu neutrofilov	-0,090	Rovnaké ako neutropénia	10,0	Rovnaké ako neutropénia
Pokles počtu trombocytov	-0,090	Rovnaké ako trombocytopenia	10,0	Rovnaké ako neutropénia
Pneumónia/pneumonitída	-0,090	literatúra	64,9	štúdia CASPIAN
Trombocytopenia	-0,053	literatúra	10,0	Rovnaké ako neutropénia
Pokles počtu leukocytov (WBC)	-0,090	literatúra	10,0	Rovnaké ako neutropénia
Hepatitída	-0,038	literatúra	63,0	štúdia CASPIAN
Hypertyreóza	-0,095	literatúra	66,2	štúdia CASPIAN
Hypotyreóza	-0,106	literatúra	66,6	štúdia CASPIAN
Infúzne reakcie	-0,150	literatúra	2,1	štúdia CASPIAN
Pneumonitída	-0,090	literatúra	64,9	štúdia CASPIAN
Vyrážka	-0,032	literatúra	43,4	štúdia CASPIAN

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR do modelu zapracoval AE stupňa 3 a 4, ktoré sa vyskytli aspoň u 2 % pacientov. Údaje pochádzajú zo štúdie CASPIAN.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. K použitým disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom AE v časti 5.2.7.

5.2.7 Náklady

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

Na modelovanie TTD v ramene DUR+ETO+KPT/CPT DR využíva údaje zo štúdie CASPIAN. Modelovanie TTD v ramene DUR+ETO+KPT/CPT zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie a spline parametrizácie (Obrázok 20). Tabuľka 10 uvádza skóre AIC a BIC pre jednotlivé parametrizácie TTD v ramene DUR+ETO+KPT/CPT. V základnom scenári je zvolená parametrizácia Spline Hazard (2 uzly) distribúcia v ramene DUR+ETO+KPT/CPT. TTD krivka v modeli nie je limitovaná PFS.

Na modelovanie TTD v ramene ETO+KPT/CPT DR využíva interpoláciu, keďže Kaplan-Meierova krivka bola úplná a na konci sledovania zostávalo 0 % pacientov na liečbe. Modelovanie TTD v ramene ETO+KPT/CPT zahŕňalo všetky

štandardné parametrizácie a spline parametrizácie (Obrázok 21). V základnom scenári je zvolená parametrizácia Spline Hazard (2 uzly) v ramene ETO+KPT/CPT.

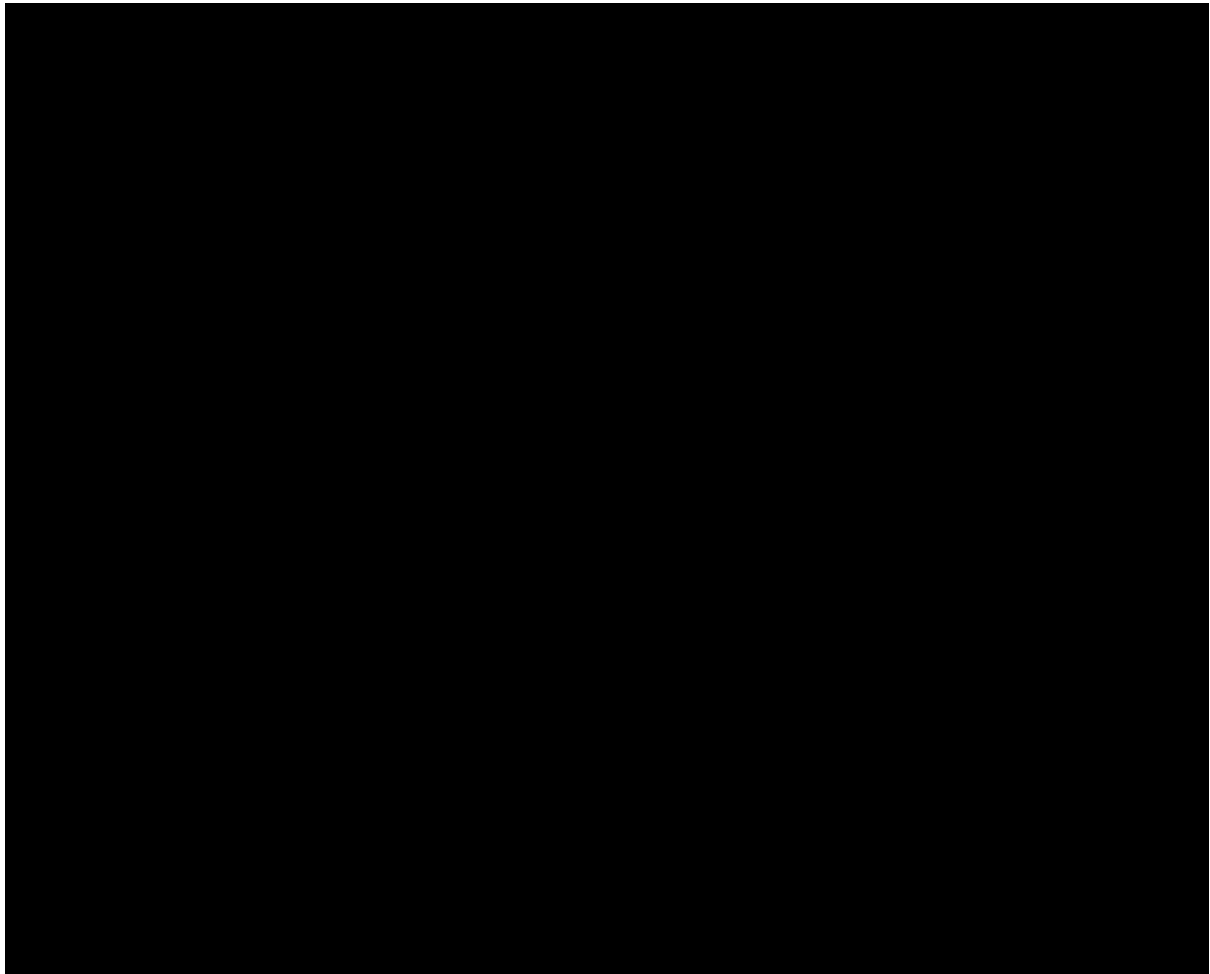
Tabuľka 10: Skóre AIC a BIC pre voliteľné extrapolácie TTD v modeli

DUR+ETO+KPT/CPT	DUR+ETO+KPT/CPT				ETO+KPT/CPT			
	AIC		BIC		AIC		BIC	
Exponenciálna	1506,42	9	1510,00	8	1134,06	11	1137,65	11
Weibull	1507,61	10	1514,77	9	948,80	9	955,96	9
Gompertz	1493,79	7	1500,95	7	784,97	5	792,14	5
Log-normálna	1535,72	12	1542,88	12	1209,75	12	1216,92	12
Log-logistická	1488,47	6	1495,63	6	1081,73	10	1088,90	10
Generalizovaná Gamma	1505,73	8	1516,47	10	823,61	6	834,36	6
Spline Hazard (1 uzol)	1508,84	11	1519,58	11	831,90	7	842,65	7
Spline Hazard (2 uzly)	1419,48	1	1433,80	1	759,46	4	773,79	4
Spline Hazard (3 uzly)	1421,81	2	1439,71	2	743,37	2	761,29	2
Spline Odds (1 uzol)	1466,01	5	1476,75	5	929,65	8	940,40	8
Spline Odds (2 uzly)	1429,99	4	1444,30	4	731,65	1	745,98	1
Spline Odds (3 uzly)	1425,91	3	1443,81	3	753,98	3	771,90	3
Spline Normal (1 uzol)*	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-
Spline Normal (2 uzly)*	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-
Spline Normal (3 uzly)*	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-

*nedostupné z dôvodu nedostatočnej konvergenzie modelu

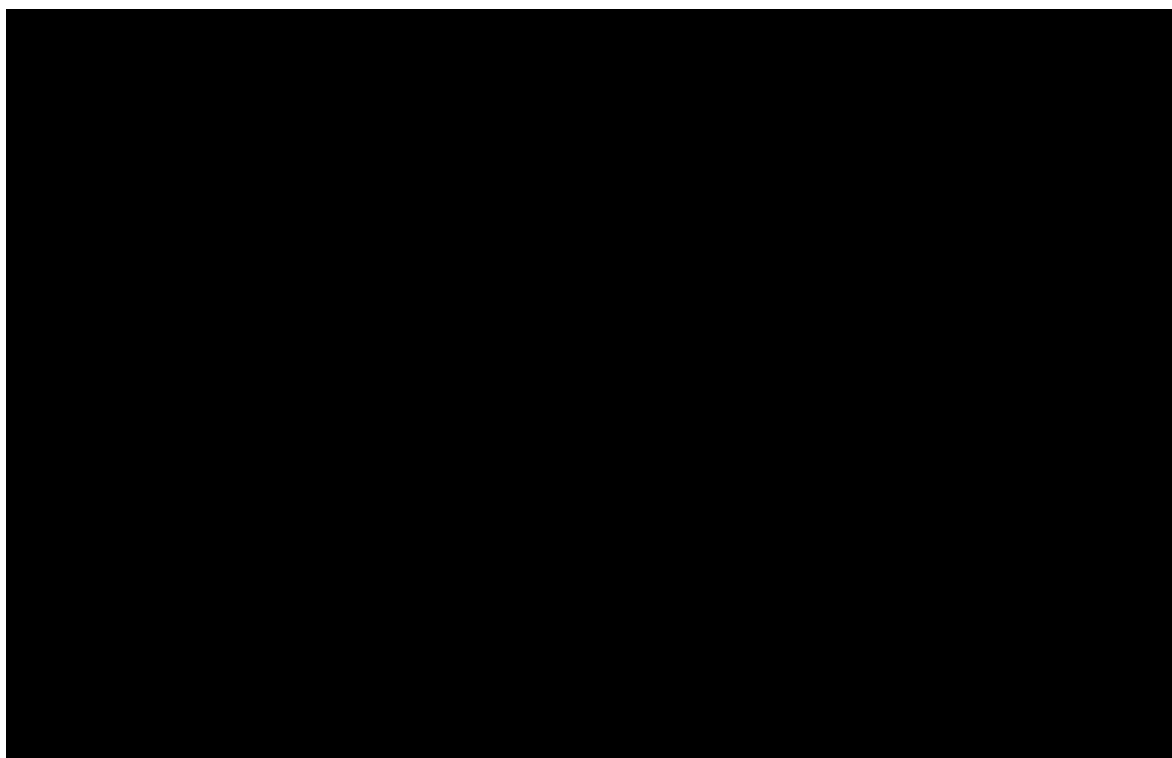
Zdroj: [6]

Obrázok 20: Voliteľné parametrizácie pre TTD v ramene DUR+ETO+KPT/CPT



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Obrázok 21: Voliteľné parametrizácie pre TTD v ramene ETO+KPT/CPT



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie podľa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** modelovanie TTD pre DUR+ETO+KPT/CPT a ETO+KPT/CPT parametrizáciami Spline Hazard (2 uzly). DR v podaní pre NICE TTD modeloval pomocou Spline Odds (2 uzly) [34, str. 80]. EAG-NICE toto nastavenie nerozporovala [34]. Preferovali by sme nastavenie podľa podania v NICE, avšak nakoľko nastavenie zanedbateľne mení výsledok, akceptujeme modelovanie pomocou Spline Hazard (2 uzly) parametrizácie.
- **Akceptujeme** absenciu limitácie TTD krivky PFS krivkou. TTD krivka v modeli nie je limitovaná PFS, čo vedie u nízkeho zastúpenia pacientov (v základnom scenári priemerne ■■■ % pacientov v každom cykle) k užívaniu liečiva aj po progresii ochorenia, v rozpore s SPC. V modeli v stave PD je modelovaná rovnaká účinnosť nezávisle od toho (prežívanie aj utility), či prestali užívať liečivo, oproti klinickej praxi tak môže byť účinnosť potenciálne nadhodnotená. Pre korekciu tohto potenciálneho nadhodnotenia akceptujeme krivku TTD presahujúcu PFS. V klinickej praxi predpokladáme, že pacienti budú užívať liečbu do progresie ochorenia, ako je špecifikované v SPC lieku DUR [15].

Náklady na intervenciu a komparátory

DR použil náklady na balenia podľa 04/2025 kategorizačného zoznamu. DR predpokladá, že 75 % pacientov bude užívať KPT a 25 % pacientov CPT. V modeli sa ráta s relatívnou intenzitou dávky (z angl. relative dose intensity, RDI) v ramene s DUR na úrovni ■■■ % pre DUR, ■■■ % pre ETO a KPT/CPT. V ramene komparátora sa počítalo s RDI ■■■ % pre ETO, ■■■ % pre KPT/CPT v ramene komparátora. Dávkovanie liečiv DR čerpal zo štúdie CASPIAN. Použité náklady a dávkovanie sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Náklady na intervenciu a komparátor

Účinná látka	Dávkovanie	Balenie	Úhrada
DUR	Iničiačná dávka: 1 500 mg v kombinácii s chemoterapiou každé 3 týždne počas 4 cyklov, udržiavacia dávka: 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia, do progresie ochorenia	1x10 ml/500 mg	
ETO	100 mg/m ²	parent. 100 mg parent. 200 mg	6,60 € 13,16 €
CPT	75 mg/m ²	con inf 50ml/50mg	14,50 €
KPT	AUC 5	parent. 150 mg parent. 450 mg	10,73 € 32,21 €

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

V modeli sú zohľadnené 2 línie následnej liečby. Voľba následnej liečby v modeli neovplyvňuje generovanie prínosov. Náklady na následnú liečbu sa aplikujú na sprogredovaných pacientov jednorazovo v momente progresie. Zloženie následnej liečby zodpovedá podaniu NICE v rovnakej indikácii [22]. Následnú liečbu tvoria liečebné režimy etopozid + platina (pričom sa podiel cisplatiny a karboplatiny v tomto režime predpokladal na 50 %) a CAV (cyklofosfamid, doxorubicín a vinkristín), čo je podľa DR v súlade s klinickou praxou na Slovensku. V podaní NICE sa uvádza, že 2. líniu liečby dostáva 20-50 % pacientov, pričom v základnom scenári bola použitá stredná hodnota 35 %. Podiel pacientov s kombináciou etopozid + platina je 70 % a podiel pacientov s CAV je 30 %. Dĺžka trvania liečby chemoterapeutickými režimami bola 3,13 mesiaca, odhadnutá na základe údajov zo štúdie CASPIAN.

V nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 12) je uvedený podiel pacientov na jednotlivých liečbach v následnej línii.

Tabuľka 12: Podiel pacientov na jednotlivých liečbach v následnej línii

	Durvalumab + etopozid + platina	Etopozid + platina
CAV	70 %	70 %
Etopozid + cisplatina	15 %	15 %
Etopozid + karboplatina	15 %	15 %

Zdroj: [6]

Úhrady za lieky boli získané zo ZKL 04/2025. Použité úhrady sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Náklady na liečbu v následnej línii

Liek	Doplnok lieku	Náklady na balenie
Cyklofosfamid	plv ino 5x1 g (liek.inj.skl.)	111,73 €
	plv ino 6x500 mg (liek.inj.skl.)	67,03 €
Doxorubicín	sol ijf 1x5 ml/10 mg (liek.inj.skl.)	2,60 €
	sol ijf 1x25 ml/50 mg (liek.inj.skl.)	12,98 €
Vinkristín	Injection USP 1 mg	16,15 €
Cisplatina	con inf 50ml/50mg	14,50 €
Etopozid	con inf 1x5 ml/100 mg (liek.inj.skl.)	6,60 €
	sol inf 1x10 ml/200 mg (liek.skl.hnedá)	13,16 €
Karboplatina	con inf 1x15 ml/150 mg (liek.skl.hnedá)	10,73€
	con inf 1x45 ml/450 mg (liek.skl.hnedá)	32,21 €

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa v prípade i.v. podania vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

DR zahrnul do modelu náklady na:

- administráciu liečiv podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR;
- manažment ochorenia pacientov na liečbe a po liečbe podľa žiadosti o zaradenie lieku Lumykras (ID konania 27418, [36]);
- náklady na rádioterapiu podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR;
- vyšetrenie pri progresii ochorenia (jednorazový náklad) podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR;
- náklady na hospitalizáciu podľa DRG systému;
- náklady na AE podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme s neistotou**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** náklady na manažment pacientov na liečbe a po liečbe. Podľa hodnotenia žiadosti o zaradenie lieku Lumykras, z ktorého boli odvodené, ide o náklady na pacientov pred progresiou a po progresii. V modeli sú započítané ako náklady na manažment pacientov v akejkoľvek línii liečby, čiže pred progresiou aj po progresii. Zároveň liek Lumykras bol hodnotený v indikácii na liečbu pokročilého NSCLC s mutáciou KRAS G12C po progresii po predchádzajúcej systémovej liečbe. Preferovali by sme úpravu uvedeného nastavenia podľa reálneho odhadu nákladov v súlade so stavmi v modeli a tiež samotným ochorením. Avšak predpokladáme, že úprava viedla k zanedbateľným zmenám, preto nastavenie akceptujeme s neistotou.
- Ostatné nastavenia **akceptujeme**, v modeli sme nenašli nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné a zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzibility. Model pracuje spoľahlivo, výsledky prepočítava automaticky a okamžite.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Liečba DUR+ETO+KPT/CPT nie je v základnom scenári nákladovo-efektívna voči komparátoru ETO+KPT/CPT s hodnotou ICUR vo výške 68,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2025 je 68,0-tisíc €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 744,97 eur a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	DUR+ETO+KPT/CPT	ETO+KPT/CPT
Roky života (nediskontované)	3,25	1,19
QALY		
V stave bez progresie ochorenia	■	■
V stave po progresii ochorenia	■	■
Zníženie kvôli nežiaducim udalostiam	■	■
Spolu	■	■
Náklady (€)		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■
Náklady na rádioterapiu	■	■
Náklady na monitoring na liečbe (všetky línie liečby)	■	■
Náklady na monitoring bez liečby (všetky línie liečby)	■	■
Náklady na monitoring pri progresii ochorenia (jednorazový náklad)	■	■
Náklady na konci života	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Spolu	■	■
DUR+ETO+KPT/CPT vs. ETO+KPT/CPT		
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady	-	■
ICUR (€/QALY)	-	68 119*
Prahová hodnota – násobok	-	3
Prahová hodnota (€/QALY) (odhad pre 2025)	-	67 952

*Pri zapnutí modelu bol ICUR vo výške 67 952 €/QALY pri úhrade za DUR vo výške ■ €. Pri aktualizácii modelu bez vykonania akýchkoľvek zmien bol ICUR zmenený. FEM po aktualizácii pokladáme za základný scenár.

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zmena extrapolácie krivky OS v oboch ramenách na Spline Odds (2 uzly) (-27,7-tisíc €/QALY).
- Nezapočítanie prínosu DUR v PFS modelovaním rovnakej PFS krivky v oboch ramenách (podľa krivky ETO+KPT/CPT (-4,7-tisíc €/QALY).
- Zmena extrapolácie krivky PFS v oboch ramenách na Spline Odds (2 uzly) (zanedbateľný vplyv).

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DUR+ETO+KPT/CPT ICUR voči ETO+KPT/CPT vo výške 97,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. DUR+ETO+KPT/CPT dosahuje klinický prínos voči ETO+KPT/CPT + ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €.

Aby liek Imfinzi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 744,97 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti v scenári podľa NIHO

Výsledky	DUR+ETO+KPT/CPT	ETO+KPT/CPT
Roky života (nediskontované)	2,56	1,28
QALY		
V stave bez progresie ochorenia	■■■	■■■
V stave po progresii ochorenia	■■■	■■■
Zníženie kvôli nežiaducim udalostiam	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady (€)		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■
Náklady na rádioterapiu	■■■	■■■
Náklady na monitoring na liečbe (všetky línie liečby)	■■■	■■■
Náklady na monitoring bez liečby (všetky línie liečby)	■■■	■■■
Náklady na monitoring pri progresii ochorenia (jednorazový náklad)	■■■	■■■
Náklady na konci života	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
DUR+ETO+KPT/CPT vs. ETO+KPT/CPT		
Inkrementálne QALY	-	■■■
Inkrementálne náklady	-	■■■
ICUR (€/QALY)	-	97 827
Prahová hodnota – násobok	-	3
Prahová hodnota (€/QALY) (odhad pre 2025)	-	67 952

*Pri zapnutí modelu bol ICUR vo výške 67 952 €/QALY pri úhrade za DUR vo výške ■■■ €. Pri aktualizácii modelu bez vykonania akýchkoľvek zmien bol ICUR zmenený na hodnotu 68 119 €/QALY. FEM po aktualizácii pokladáme za základný scenár.

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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 libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 16: 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 požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

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 žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Dlhodobý účinok liečby na celkové prežívanie a absencia vyprchania liečby.** Neistota spočíva v dlhodobom účinku liečby na OS vzhľadom na prognózu ochorenia. Napriek tomu, že sme neistotu čiastočne kompenzovali zmenou parametrizácie (DR vo FEM modeluje OS pomocou Spline Hazard (3 uzly) v oboch ramenách, v NIHO scenári preferujeme použitie Spline Odds (2 uzly)), v modelovaní OS je neistota. Podľa klinickej odborníčky A, pokiaľ pacient pokračuje v udržiavacej liečbe DUR v monoterapii, prínos liečby nevyrchá. Avšak dlhodobý účinok liečby zatiaľ nie je známy a zároveň zmena parametrizácií, prípadne zapracovanie vyprchania prínosu významne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Započítavanie nákladov na pacientov na liečbe a po liečbe.** Podľa hodnotenia žiadosti o zaradenie lieku Lumykras, z ktorého boli odvodené, ide o náklady na pacientov pred progresiou a po progresii. V modeli sú započítané ako náklady na manažment pacientov v akejkoľvek línii liečby, čiže pred progresiou aj po progresii. Zároveň liek Lumykras bol hodnotený v indikácii na liečbu pokročilého NSCLC s mutáciou KRAS G12C po progresii po predchádzajúcej systémovej liečbe. Preferovali by sme úpravu uvedeného nastavenia podľa reálneho odhadu nákladov v súlade so stavmi v modeli a tiež samotným ochorením. Avšak predpokladáme, že úprava viedla k zanedbateľným zmenám, preto nastavenie akceptujeme s neistotou.

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. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme hrubý dopad na VZP (DUR+ETO+KPT/CPT) v tretí rok vo výške ■ mil. € a zároveň čistý dopad (DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO + KPT/CPT) na VZP v tretí rok vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Na odvodenie počtu pacientov využíva DR hodnotenie lieku Tagrisso [37] a odbornú literatúru:

- DR neuvádza pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL).
- DR rozdeľuje pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) na incidentných (Tabuľka 17) a prevalentných (Tabuľka 18):
 - DR pri výpočte incidentných pacientov vychádza z hodnoty ■ pacientov, čo je počet pacientov s karcinómom pľúc v roku 2026 uvedených v hodnotení lieku Tagrisso [37]. V uvedenom hodnotení DR lieku Tagrisso vychádzal pri určení populácie z Národného onkologického registra (NOR) SR [38]. Z celkového počtu pacientov s karcinómom pľúc DR na základe publikácie Yuan et al. (2022) [39] odhaduje ■ % pacientov ako pacientov so SCLC, 80 % pacientov v štádiu ES-SCLC. Z toho DR zobral do úvahy ECOG PS 0-1 ■ % na základe publikácie Ellis et al. [40] a na základe kvalifikovaného odhadu odborníkov na Slovensku stanovil percentuálny podiel pacientov vhodných na chemoimunoterapiu vo výške ■ %.
 - DR pri výpočte prevalentných pacientov vychádza z hodnoty ■ pacientov, čo je počet pacientov s karcinómom pľúc v roku 2026 uvedených v hodnotení lieku Tagrisso [37]. V uvedenom hodnotení DR lieku Tagrisso vychádzal z údajov v ČR. Z nich DR na základe publikácie Yuan et al. (2022) [39] odhaduje ■ % pacientov ako pacientov so SCLC, ■ % pacientov v štádiu LS-SCLC. Na základe publikácie Ellis et al. [40] zo skorého štádia 1. rok prežíva ■ % pacientov, z ktorých ■ % sprogreduje do pokročilého štádia. Z toho DR zobral do úvahy ECOG PS 0-1 ■ % na základe publikácie Ellis et al. [40] a na základe kvalifikovaného odhadu odborníkov na Slovensku stanovil percentuálny podiel pacientov vhodných na chemoimunoterapiu vo výške ■ %.
 - DR predpokladá ■ % penetráciu trhu v prvom aj nasledujúcich rokoch pre PBVL pacientov (Tabuľka 19) vzhľadom k nedostupnosti inovatívnej terapie v požadovanej indikácii.

Tabuľka 17: Odvodenie pacientov podľa DR - PBVL, incidentná populácia

	Podiel	Počet				
		2026	2027	2028	2029	2030
Počty pacientov s karcinómom pľúc (C33-C34)		■	■	■	■	■
Počty pacientov so SCLC	■	■	■	■	■	■
Pokročilé štádium (Extensive stage)	■	■	■	■	■	■
ECOG PS 0-1	■	■	■	■	■	■
Vhodní na chemoimunoterapiu	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [6]

Tabuľka 18: Odvodenie pacientov podľa DR - PBVL, prevalentná populácia

	Podiel	Počet				
		2026	2027	2028	2029	2030
Počty pacientov s karcinómom pľúc (C33-C34)		■	■	■	■	■
Počty pacientov so SCLC	■	■	■	■	■	■
Skoré štádium (limited stage; LS)	■	■	■	■	■	■
Prežívanie po 1. roku v LS	■	■	■	■	■	■
Progresia z LS	■	■	■	■	■	■
ECOG PS 0-1	■	■	■	■	■	■
Vhodní na chemoimunoterapiu	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [6]

Tabuľka 19: Počet pacientov vhodných na liečbu DUR+ETO+KPT/CPT podľa DR

	2026*	2027	2028	2029	2030
Počet vhodných pacientov celkom (prevalencia + incidencia)	■	■	■	■	■
Penetrácia	■	■	■	■	■
Počet pacientov liečených režimom DUR+ETO+KPT/CPT	■	■	■	■	■

* predpokladaný dátum zaradenia 01.07.2026

Zdroj: [6]

Ďalšie predpoklady aplikované v modeli dopadu na rozpočet:

- DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2026-2030.
- Kategorizáciu lieku Imfinzi predpokladá od 01.07.2026.
- Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch a po časových obdobiach.
- Analýza bola vykonaná z pohľadu platcov zdravotnej starostlivosti.
- Dĺžka cyklu v modeli je 1 týždeň.
- Do analýzy boli započítané náklady na liečbu a na administráciu liečiva v súlade s FEM.
- DR berie do úvahy RDI lieku Imfinzi v súlade s FEM.
- Dĺžka zotrvania na liečbe vychádza z FEM.

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 20, Tabuľka 21).

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■	■	■
Náklady na Imfinzi pri požadovanej neverejnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej neverejnej úhrade (■ €) (hrubý = náklady DUR+ETO+KPT/CPT)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (ETO+KPT/CPT)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej neverejnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mes.	13.-24. mes.	25.-36. mes.
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■
Náklady na Imfinzi pri požadovanej neverejnej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej neverejnej úhrade (■ €) (hrubý = náklady DUR+ETO+KPT/CPT)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (ETO+KPT/CPT)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej neverejnej úhrade (■ €)	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu, ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nezapočítanie PSVL. Predpokladáme, že u časti pacientov prebieha dodiagnostikovanie ochorenia alebo sa čaká s liečbou na liek Imfinzi a v časovom horizonte do 1 mesiaca budú vhodní na liečbu liekom Imfinzi. Z toho dôvodu sme aplikovali prírastok 1/12 pacientov vhodných na liečbu v roku 2025. Pri odvodení pacientov vhodných na liečbu v roku 2025 sme využili tie isté predpoklady, ktoré použil DR, pričom pri určení množstva pacientov s karcinómom pľúc sme vychádzali z hodnotenia lieku Tagrisso (NIHO hodnotenie 69B) [37]. Pri výpočte novodiagnostikovaných pacientov sme vychádzali z počtu pacientov s karcinómom pľúc roku 2025. Pri výpočte sprogredovaných pacientov sme vychádzali z počtu pacientov s karcinómom pľúc z roku 2024, pričom predpokladáme, že v priebehu roka sprogredujú do štádia ES-SCLC. Rok 2024 sme doplnili na základe hodnotenia Tagrisso 35B [41]. Výsledný počet pacientov podľa NIHO je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 22).
- **Neakceptujeme spôsob odvodenia populácie PBVL.** Akceptujeme použité zdroje, avšak pri výpočte novodiagnostikovaných pacientov sme vychádzali z počtu pacientov s karcinómom pľúc roku 2025, pričom predpokladáme, že v priebehu roka 2025 sprogredujú do štádia ES-SCLC.
- Pre výpočet pacientov v ďalších rokoch sme aplikovali medziročný nárast, odvodený pre každý rok individuálne na základe počtu pacientov s karcinómom pľúc, použitých DR (Tabuľka 23).

- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad, že ■■■ % pacientov bude vhodných na chemoimunoterapiu. DR v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č.1 predložil potvrdenie o konzultácii s odborníkmi, ktorí potvrdili, že na liečbu imunochemoterapiou nebude vhodných ■■■ % pacientov. Predpoklad bol zároveň potvrdený klinickou odborníčkou A, ktorá predpokladá, že 60 % pacientov nebude vhodných na liečbu DUR+ETO+KPT/CPT z dôvodu kontraindikácie na imunoterapiu u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, zápalovými poruchami, liečbou kortikosteroidmi, imunosupresívnou, u pacientov so zlým výkonnostným stavom a u nespolupracujúcich pacientov. Neistota spočíva v možnom dvojitém vylúčení pacientov s výkonnostným stavom nad 2, nakoľko časť týchto pacientov sa nachádza aj v uvedenom podiele ■■■ % pacientov.
- **Akceptujeme** ostatné predpoklady použité DR pri odvodení cieľovej populácie.
- **Akceptujeme** penetráciu trhu ■■■ %, nakoľko v danej indikácii aktuálne nie je kategorizované žiadne liečivo a odborníci pokladajú danú liečbu za žiadanú.
- Predpokladáme najskorší možný termín zaradenia lieku Imfinzi do ZKL od 1.1.2026.
- Akceptujeme ostatné predpoklady použité DR.

Tabuľka 22: Počet pacientov podľa NIHO

PBVL		
Novodiagnostikovaní pacienti 2026		
Počty pacientov s karcinómom pľúc (C33-C34) v roku 2026		■
Počty pacientov so SCLC	■	■
Pokročilé štádium (Extensive stage)	■	■
ECOG PS 0-1	■	■
Vhodní na chemoimunoterapiu	■	■
Novoprogredujúci pacienti = tí, ktorí v roku zaradenia do ZKL sprogredujú do ES-SCLC		
Počty pacientov s karcinómom pľúc (C33-C34) v roku 2025		■
Počty pacientov so SCLC	■	■
Skoré štádium (limited stage; LS)	■	■
Prežívanie po 1. roku v LS	■	■
Progresia z LS	■	■
ECOG PS 0-1	■	■
Vhodní na chemoimunoterapiu	■	■
PSVL		
Novodiagnostikovaní pacienti v poslednom mesiaci pred zaradením do ZKL		
Počty pacientov s karcinómom pľúc (C33-C34) v roku 2025		■
Počty pacientov so SCLC	■	■
Pokročilé štádium (Extensive stage)	■	■
ECOG PS 0-1	■	■
Vhodní na chemoimunoterapiu	■	■
Z toho doposiaľ nepredliečení pacienti	■	■
Novoprogredujúci pacienti = tí, ktorí v roku zaradenia do ZKL sprogredujú do ES-SCLC v poslednom mesiaci pred zaradením do ZKL		
Počty pacientov s karcinómom pľúc (C33-C34) v roku 2024		■
Počty pacientov so SCLC	■	■
Skoré štádium (limited stage; LS)	■	■
Prežívanie po 1. roku v LS	■	■
Progresia z LS	■	■
ECOG PS 0-1	■	■
Vhodní na chemoimunoterapiu	■	■
Z toho doposiaľ nepredliečení pacienti	■	■
Spolu		■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov dodaných DR

Tabuľka 23: Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Imfinzi počas piatich rokov podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PSVL					
PSVL	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu pre PSQL	■	■	■	■	■
PSVL vrátane penetrácie (A)	■	■	■	■	■
PBVL					
Medziročný nárast novodiagnostikovaných pacientov		■	■	■	■
Novodiagnostikovaní pacienti v poslednom mesiaci pred zaradením do ZKL	■	■	■	■	■
Medziročný nárast novoprogredujúcich pacientov		■	■	■	■
Novoprogredujúci pacienti	■	■	■	■	■
PBVL = počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu pre PBVL	■	■	■	■	■
PBVL vrátane penetrácie (B)	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov (A+B)	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov dodaných DR

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme hrubý dopad na VZP (DUR+ETO+KPT/CPT) v treťi rok vo výške ■ mil. € a zároveň čistý dopad (DUR+ETO+KPT/CPT voči ETO + KPT/CPT) na VZP v treťi rok vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie.

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■	■	■
Náklady na Imfinzi pri požadovanej verejnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na Imfinzi pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej verejnej úhrade (■ €) (hrubý = náklady DUR+ETO+KPT/CPT)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €) (hrubý = náklady DUR+ETO+KPT/CPT)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (ETO+KPT/CPT)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej verejnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mes.	13.-24. mes.	25.-36. mes.
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■
Náklady na Imfinzi pri požadovanej verejnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na Imfinzi pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej verejnej úhrade (■ €) (hrubý = náklady DUR+ETO+KPT/CPT)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €) (hrubý = náklady DUR+ETO+KPT/CPT)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (ETO+KPT/CPT)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej verejnej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adhérenca?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
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)

Klinické dáta naznačujú prínos kombinácie DUR+ETO+KPT/CPT v celkovom prežívaní, čo môže mať pozitívny vplyv na zdravie a kvalitu života pacienta ako aj jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie DUR, bezpečnostný profil bol podobný v oboch ramenách (DUR+ETO+KPT/CPT vs ETO+KPT/CPT). Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa klinického odborníka B je absencia dostupnej imunochemoterapie (ako napr. DUR+ETO+KPT/CPT) v tejto indikácii veľmi neuspokojivá, nakoľko všetci pacienti so SCLC sú liečení režimom, ktorý nie je v súlade s najnovšími odporúčaniami a klinickou praxou v zahraničí. Podľa klinickej odborníčky A implementácia hodnoteného liečiva prinesie lepšie možnosti pre pacientov v dobrom výkonnostnom stave s ES-SCLC, nakoľko imuno-onkologická liečba (napr. DUR+ETO+KPT/CPT) predstavuje zatiaľ jedinú modalitu, ktorá prináša signifikantný benefit pre pacientov s ES-SCLC.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Liečbu DUR musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. DUR sa pred podaním zrieduje s injekčným roztokom chloridu sodného alebo glukózy. Podáva sa ako intravenózna infúzia počas 1 hodiny. V prípade, ak sa podáva v kombinácii s chemoterapiou, má sa podať v ten istý deň pred chemoterapiou. Počas 1. cyklu sa má infúzia chemoterapie na báze platiny začať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie DUR. Ak sa počas 1. cyklu nevyskytnú žiadne klinicky významné ťažkosti, potom sa podľa uváženia lekára môže časový úsek medzi ukončením infúzie DUR a začiatkom chemoterapie skrátiť na 30 minút. Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať adekvátne vyšetrenie na potvrdenie etiológie alebo vylúčenie alternatívnej etiológie. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie DUR oddialiť alebo natrvalo vysadiť [15]. Z daných dôvodov liečivo môže predstavovať organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál a pridanú záťaž v porovnaní s komparátorom.

Podľa klinickej odborníčky A je liečivo v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Liečivo sa podáva ambulantne. Podľa klinického odborníka B je liečivo administrované v ambulanciách a lôžkových oddeleniach klinickej onkológie.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liečbu indikuje onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa medzinárodných odporúčaní [7] a oslovených klinických odborníkov je liečivo vhodné len pre pacientov s výkonnostným stavom ECOG PS 0-1. Z toho dôvodu navrhujeme doplnenie do indikačného obmedzenia podmienku dobrého výkonnostného stavu. Viac v podkapitole 3.8.

Klinickí odborníci A a B konštatujú, že liečba má byť indikovaná klinickým onkológom. Podľa klinickej odborníčky A už všetci klinickí odborníci majú skúsenosť s liečbou imunoterapiou a centrá špecializujúce sa na hrudníkové malignity majú kapacity pre pacientov s týmto druhom liečby.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku sa nevieme vyjadriť k očakávaniam pacientov s hodnotenou intervenciou. Predpokladáme, že pacienti by očakávali zlepšenie najmä v predĺžení života, predĺžení prežívania bez progresie a v kvalite života.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Aktuálne nie je na Slovensku štandardne hrazená liečba v hodnotenej indikácii, ktorá je odporúčaná podľa medzinárodných postupov. Neboli identifikované faktory, ktoré môžu rovný prístup k technológii obmedziť.

Podľa klinických odborníkov aktuálne žiadny pacient na Slovensku nemá možnosť liečby imunoterapiou v danej indikácii. Podľa klinického odborníka B existujú transkripčné faktory, ktoré identifikujú podskupinu pacientov s vyššou efektivitou na imunochemoterapiu. Dodáva, že ide o vedeckú prácu, ktorá vo svete nie je akceptovaná pre reálnu prax. V reálnej praxi nie je identifikovaný prediktor, ktorý by určoval efektivitu chemoimunoterapie. Klinická odborníčka A predpokladá výber pacientov na základe výkonnostného stavu, pričom ako vhodní budú pacienti s ECOG PS 0-1.

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

Pacientska organizácia Roy Castle Lung Cancer Foundation sa pre NICE vyjadrila, že pacienti s touto diagnózou majú 5-ročné prežívanie okolo 5 %. Táto perspektíva má očividný dopad na rodinu a opatrovateľov. Symptómy ako dýchavičnosť, kašeľ a strata hmotnosti sa bez protinádorovej terapie ťažko liečia a sú znepokojujúce pre blízkych [34, str. 152-158]. Očakávame, že pacienti od liečby budú očakávať najmä predĺženie dĺžky života a okrem toho aj zlepšenie symptómov.

Podľa klinickej odborníčky A by pridanie DUR k liečbe ETO-KPT/CPT poskytlo vybranej skupine pacientov v dobrom výkonnostnom stave možnosť žiť plnohodnotný život, predĺžiť celkové prežívanie a zlepšiť kvalitu života. Podľa odborníčky imuno-onkologická liečba predstavuje zatiaľ jedinú modalitu, ktorá prináša signifikantný benefit pre pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky vznikajúce vplyvom užívania lieku. Okrem toho by mali byť informovaní o dĺžke a podstate liečby.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

DUR+ETO+KPT/CPT sa podáva dospelým pacientom. Medzi zraniteľné skupiny by mohli patriť pacienti s poruchou obličiek a pečene, u ktorých sú údaje príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby DUR a počas minimálne 3 mesiacov po jeho poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití DUR u gravidných žien a nie je známy vplyv na fertilitu. Nie je známe, či sa DUR vylučuje do ľudského materského mlieka.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované právne aspekty súvisiace s hodnotením.

Autori

RNDr. Jana Zagrabanová, PhD.

Mgr. Katarína Colotková

Mgr. Marek Juračka

Lucia Grajcarová, MSc.

Rola autorov: JZ je prvou autorkou hodnotenia; KC je druhou autorkou hodnotenia; MJ supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG supervízovala ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	MUDr. Milada Veselá, MPH.
	Odborník B:	MUDr. Michal Urda, PhD.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Zagrabanová J., Colotková K., Grajcarová L., Juračka M.: Liečivo durvalumab (Imfinzi) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou na liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu v prvej línii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L172A; 2025; 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 (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). 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®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. 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.

8. Zdroje

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>
- [2] 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; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [3] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; updated version 09/2020; originally published: *Ann Oncol* (2018) 29(Suppl 4): iv192-iv237; <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [4] NHS; Lung cancer; dostupné k 04/2025; <https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/>
- [5] Orphanet; Small cell lung cancer, dostupné k 05/2025; <https://www.orpha.net/en/disease/detail/70573?name=sclc&mode=name>
- [6] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Imfinzi a jeho prílohy; ID 36642; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36642>
- [7] ESMO; Dingemans A-M C, Früh M, Ardizzoni A. et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(7):839-853; <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2901113-3>
- [8] NIH; National Cancer Institute; Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version; dostupné k 05/2025; https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_376_toc
- [9] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2):93-99; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
- [10] Union for International Cancer Control; použité v 05/2025; <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours8th-edition>
- [11] Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist* 2018; Jul;23(7):844-848; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650687/>
- [12] Šandorová M: Paraneoplastické syndrómy; *Onkológia (Bratisl.)*, 2010; roč. 5 (6): 348–351; použité v 05/2025; <https://www.solen.sk/storage/file/article/e2b5e5640bb90ac7bd285cc06e9de74d.pdf>
- [13] Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol.* 2023 Jan;18(1):31-46; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10797993/>
- [14] NCCN Guidelines Version 4.2025; Small Cell Lung Cancer; 01/2025; https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- [15] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Imfinzi; použité v 05/2025; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_sk.pdf
- [16] Alessio, E. Bioinorganic Medicinal Chemistry. Wiley-VCH, 2011, Nemecko. ISBN 9783827633104; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527633104>
- [17] ADC, CISPLATIN EBEWE 0,5 mg/ml (L0162); použité v 05/2025; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html>
- [18] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord; použité v 05/2025; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00844217.pdf>
- [19] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Etopozid Accord; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00831080.pdf>
- [20] EMA; Imfinzi Assessment history 07/2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imfinzi-ii-14-g_en.pdf
- [21] Orphanet; Durvalumab; použité v 05/2025; <https://www.orpha.net/en/drug/substance/481294?name=imfinzi>

- [22] NICE; Durvalumab with etoposide and either carboplatin or cisplatin for untreated extensive-stage small-cell lung cancer; 02/2025; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1041/resources/durvalumab-with-etoposide-and-either-carboplatin-or-cisplatin-for-untreated-extensivestage-smallcell-lung-cancer-pdf-2973528450121669>
- [23] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2025 – 31.5.2025; použité v 05/2025; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202505>
- [24] MZ SR; ZM - Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny, ID návrhu 36324; použité v 05/2025; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36324>
- [25] ÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Irinotecan Viatrix; Dostupné 05/2025 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00807098.pdf>
- [26] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590988/>
- [27] ClinicalTrials.gov; Durvalumab ± Tremelimumab in Combination With Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN); použité v 05/2025; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03043872?term=NCT03043872&rank=1#study-plan>
- [28] Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open. 2022;7(2):100408; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279527/>
- [29] Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):51-65; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/>
- [30] Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. Lung Cancer. 2020;149:46-52; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961445/>
- [31] IQWiG; IQWiG Reports – Commission No. A20-87: Durvalumab (small cell lung cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; 12/2020; https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [32] CHMP-EMA; Assessment report: Imfinzi; 07/2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [33] NICE; NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis; Decision Support Unit, SchARR, University of Sheffield; 01/2020; https://sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD21-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf
- [34] NICE; Committee Papers: Single Technology Appraisal: Durvalumab with etoposide and either carboplatin or cisplatin for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID6404]; 02/2025; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1041/evidence/committee-papers-pdf-15247657693>
- [35] Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value Health. 2011;14(4):539-545; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669378/>
- [36] DR lieku Lumykras; Farmako-ekonomický rozbor lieku Lumykras a jeho prílohy; ID 27418; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27418>
- [37] Varga V, Kozak D, Palencar M: Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 69B; 2024; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [38] NOR NCZI; Národný onkologický register SR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>
- [39] Yuan M, Zhao Y, Arkenau HT, Lao T, Chu L, Xu Q. Signal pathways and precision therapy of small-cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):187; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35705538/>
- [40] Ellis PM, Swaminath A, Pond GR. Patterns of Relapse in Small Cell Lung Cancer: Competing Risks of Thoracic versus CNS Relapse. Curr Oncol. 2021;28(4):2778-2788; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8293074/>
- [41] Schoeller M., Kráľovič N., Šeliga L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35B; 2023; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od odbornej organizácie, 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 durvalumab (liek Imfinzi) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou na liečbu malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) v prvej línii

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - 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 SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní	1. CASPIAN je randomizovaná , otvorená, multicentrická štúdia fázy III, ktorá hodnotí účinnosť hodnoteného liečiva Durvalumab v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou. Za relevantný klinický ukazovateľ pri liečbe považujem hlavný cieľ štúdie: celkové prežítie. Durvalumab je v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línii malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu. Napriec vopred špecifikovanými podskupinami na základe demografických charakteristík, geografickej oblasti, užívania karboplatiny alebo cisplatiny a charakteristík ochorenia sa konzistentne pozorovali zlepšenia OS (celkové prežívanie) v prospech pacientov liečených Durvalumab + etopozid + platina v porovnaní s pacientmi liečenými samotným etopozidom + platinou.

so štandardom zdravotnej starostlivosti?	3ročné OS - celkové prežívanie u liečebného ramena D+EP vs. EP (mOS 12,9 (11,3–14,7) mesiacov vs. 10,5 (9,3–11,2)mesiacov). Prežívanie pacientov na liečbe D+EP v 3ročnom sledovaní je 17,6% vs. EP 5,8%. 2. Výsledky klinických skúšaní a registrácia liečby ESMO odporúčaniami sú dostatočnou zárukou klinickej významnosti hodnoteného liečiva. V súčasnosti v tejto indikácii nie sú kategorizované v SR iné možnosti liečby . 3. V porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou vidím významný klinický prínos pridanie hodnoteného liečiva ku štandardnej chemoterapii. Zároveň musím upozorniť na prísny výber pacientov s dobrým výkonnostným stavom.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. 250 pacientov, kde sú zahrnutí pacienti v prvej línii extenzívneho malobunkového karcinómu pľúc spolu s pacientami s progresiou ochorenia z limitovaného štádia do extenzívneho štádia. 2. Predpokladám výber pacientov na základe výkonnostného stavu. Pacienti iba s výkonnostným stavom PS 0-1 boli skúmaní v klinickom skúšaní.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Hodnotené liečivo sa nepoužíva v off label indikáciách.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Ochorenie je diagnostikované biopsiou : najčastejšie bronchoskopicky pneumológom (ochorenie je často centrálné uložené a dostupné bronchoskopicky) alebo menej často transtorakálnou punkciou s pomocou CT vyšetrenia. 2. V súčasnej klinickej praxi sa nepoužívajú žiadne komparátory. Používa sa štandardná liečba chemoterapiou. 3. Nie je klinická potreba, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO odporúčaní 4. Po zlyhaní liečby pokročilého a metastatického malobunkového karcinómu pľúc veľmi záleží na časovom odstupe od prvej liečby chemoterapiou. Ako druhá línia sa môže použiť tá istá schéma (retreatment platina a etopozid) , alebo sa používajú štandardné druholíniové chemoterapeutické režimy (topotecan v monoterapii alebo schéma CAV). Opäť je dôležitý výkonnostný stav pacienta, nakoľko sa jedná o paliatívne režimy.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekární a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V hodnotenej indikácii nie je v súčasnosti možnosť liečba imunoterapiou.

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?	Implementácia hodnoteného liečiva prinesie lepšie možnosti pre pacientov v dobrom výkonnostnom stave s extenzívnym štádiom malobunkového karcinómu pľúc. Predpokladom sú skúsenosti klinického onkológa s týmto druhom karcinómu pľúc, pretože sa jedná o rýchlo progredujúce ochorenie s čím je spojené aj zhoršené prežívanie. Touto kombináciou chemoterapie a skúšaného liečiva (durvalumab) poskytneme vybranej skupine pacientov v dobrom výkonnostnom stave žiť plnohodnotný život, predĺžime celkové prežívanie a dosiahneme dobrú kvalitu života. Imunoonkologická liečba predstavuje zatiaľ jedinou modalitu, ktorá prináša signifikantný benefit pre pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu. Aj keď sa môže zdať benefit menší v porovnaní s inými malignitami, existuje skupina pacientov s dobrým výkonnostným stavom, ktorí z tejto liečby dlhodobu profitujú. Liečbu hodnotím ako prínosnú v klinickej praxi.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kategorizovanú liečbu s durvalumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ. Skúsenosti s liečbou imunoterapiou má už každý klinický onkológ. Centrá špecializujúce sa na hrudníkové malignity majú kapacity pre pacientov s týmto druhom liečby.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Problémy nevidím, s liečbou durvalumabom už máme v Univerzitnej nemocnici Bratislava Ružinov skúsenosti.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Ako som spomínala v úvode, liečba hodnoteným liečivom preukázala klinicky významné zlepšenie celkového prežívania (OS) oproti súčasnemu štandardu starostlivosti v 1 línii extenzívneho štádia malobunkového karcinómu pľúc. Zatiaľ nemáme dostupnú inú inovatívnu liečbu, ktorá by preukázala lepšie výsledky. Tento druh liečby potrebujeme čím skôr zaradiť do klinickej praxe práve pre spomínanú podskupinu pacientov s dobrým výkonnostným stavom, pretože benefit je nesporný a prínosný, čo sa ukazuje na analýzach celkového prežívania. • Počet pacientov ročne je stabilný, považujem za výhodu mať kategorizované viaceré možnosti imunoterapie, čo zlepšuje výber liečiva pre daného pacienta onkológom podľa charakteristiky liečiva. • Imunoonkologická liečba predstavuje zatiaľ jedinou modalitu, ktorá prináša signifikantný benefit pre pacientov s SCLC v pokročilých štádiách. Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC) je agresívny neuroendokrinný novotvar charakterizovaný vysokou rýchlosťou proliferácie, včasné metastázy, šírenie a zlá prognóza. Včasná plne vyťažena liečba podľa EBM (Evidence- based medicine) je základom dobrej klinickej praxe.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V priebehu hodnotenie vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinického odborníka sme preto požiadali o konzultáciu doplnujúcich otázkach, ktoré nám boli zodpovedané prostredníctvom 1 e-mailovej komunikácie:

1. Aké predpokladáte zastúpenie pacientov v slovenskej klinickej praxi, ktorí po kombinácii etopozit + karboplatina/cisplatina absolvujú:

- **profylaktické ožarovanie lebky,**
- **rádioterapiu hrudníka?**

Predpokladáte, že tieto liečby by mohli byť v klinickej indikované aj u pacientov na udržiavacej liečbe durvalumabom po iniciačnej liečbe kombináciou durvalumab + karboplatina/cisplatina?

V klinickej štúdii nebola možnosť liečby rádioterapiou. Profylaktické ožarovanie lebky bolo povolené iba v ramene s chemoterapiou (7,8% pacientov). V reálnej praxi aj u pacientov s kombinovanou liečbou aj s durvalumabom predpokladám, že sa PCI nebude používať počas udržiavacej liečby. Celosvetovo evidujem ústup od PCI.

V klinickej štúdii nebola použitá rádioterapia na hrudník. Až po vyradení ako následná liečba bola u 30% v ramene s chemoterapiou a 25% v ramene s kombinovanou liečbou CHT-IO. Filozofia liečby v druhej línii rádioterapiou na hrudník je pravdepodobne izolovaná progresia v oblasti hrudníka. Takto by sme postupovali aj v reálnej praxi.

2. Čo by ste považovali za klinicky relevantné predĺženie prežívania u pacientov s ES-SCLC?

U pacientov s ES- SCLC, nakoľko sa jedná o vysoko agresívne ochorenie považujem za klinicky relevantné predĺženie prežívania predĺženie OS aj o jeden mesiac.

V tejto oblasti doterajší výskum nepriniesol žiadne významnejšie výsledky, výnimkou je použitie imunoterapie, ktorá v štúdií Caspian ukázala, že po 3 rokoch prežíva trojnásobne vyšší počet pacientov v ramene s Durvalumabom ako v kontrolnom ramene.

3. Predpokladáte v slovenskej klinickej praxi zastúpenie pacientov, ktorí nebudú vhodní na liečbu chemoimunoterapiou a ak áno, aké? Aké dôvody sú známe, prečo pacienti nie sú vhodní na liečbu chemoimunoterapiou?

Na liečbu chemoimunoterapiou predpokladám, že nebude vhodných cca 40% pacientov s ES- SCLC. Dôvody sú všeobecne známe : kontraindikácie na imunoterapiu- autoimunitné ochorenia, zápalové poruchy, liečba kortikosteroidmi, imunosupresívna liečba. Samozrejme opakovane zdôrazňujem zlý výkonnostný stav a spolupráca pacienta.

4. Predpokladáte pri liečbe kombináciou durvalumab + karboplatina/cisplatina, že napriek tomu, že pacient užíva durvalumab v udržiavacej liečbe, prínos liečby časom zoslabne, prípadne zanikne? Viete odhadnúť, ako sa bude vyvíjať celkové prežívanie po 5, 10, 15, 20, 25, 30 rokoch u intervencie a komparátora?

Pokiaľ pacient pokračuje v udržiavacej liečbe neočakávam , že by účinok liečby zoslabol alebo vymizol. Liečba je ukončená, keď je diagnostikovaná progresia ochorenia, čo je bežný jav akejkoľvek onkologickej liečby pokročilého ochorenia. Je dokázané, že účinok imunoterapie dokáže pretrvávať aj po ukončení liečby.

V súčasnosti v tejto indikácii sú dostupné iba 3 ročné dáta OS. Tieto dáta jasne ukazujú benefit v prospech liečby s chemoimunoterapiou pre pacientov. Neočakávam, že by sa výsledky našich pacientov líšili od výsledkov v klinickej štúdií. Dlhodobé dáta ukáže až klinická prax, keď začneme aj na Slovensku pacientov liečiť kombinovanou chemoimunoterapiou.

V súčasnosti pacienti liečení samotnou chemoterapiou neprežívajú viac ako 3 roky. Radi by sme umožnili zlepšiť tieto dáta pridaním imunoterapie a zlepšiť celkové prežívanie.

Vstup klinického odborníka B

Liečivo durvalumab (liek Imfinzi) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou na liečbu malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) v prvej línii

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

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

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno

Michal Urda, MUDr., PhD.

Názov organizácie	FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica
Pracovná pozícia	Primár oddelenia pneumológie a ftizeológie, pneumológ, klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	■
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Celkové prežívanie 2. Signifikantné zlepšenie celkového prežívania 3. Áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Cca 150 ročne 2. Áno, existujú transkripčné faktory, ktoré identifikujú subset pacientov s vyššou efektivitou na kombináciu IO+CHT, avšak jedná sa len vedeckú prácu, ktorá vo svete nie je akceptovaná pre reálnu prax. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610820306620 V reálnej praxi nie je identifikovaný prediktor, ktorý by predurčoval efektivitu IO+CHT.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Aktuálne durvalumab používame v súlade s SPC len na liečbu NSCLC v III. KŠ ako konsolidačnú liečbu po konkomitantnej CHT-RT pri PD-L1 viac ako 1%

A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Bronchoskopicky - SCLC je typický rastom v centrálnych dýchacích cestách, preto je ľahko biopskovateľný 2. Štandardom liečby je kombinácia cDDP + etoposid - režim má 40 rokov!!! 3. Nie, riadime sa ESMO odporúčaniami 4. Topotecan, menej režim CAV
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Ambulancie a lôžkové oddelenia Kliniky onkológie
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Všetci pacienti s malobunkovým karcinómom pľúc sú na Slovensku liečení historickým režimom. Absencia dostupnej IO+CHT v tejto indikácii je preto veľmi neuspokojivá.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementácia IO+CHT (durvalumab + cDDP/CBDCA + etoposid) je v odbornej obci na SVK veľmi očakávaná.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Dostupnosť IO pre limitované ochorenie SCLC • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Extenzívne ochorenie SCLC ej prognosticky veľmi nepriaznivé - pri aktuálnych liečebných možnostiach medián OS neprevyšuje 1 rok • Štandardom liečby ES-SCLC na SVK je kombinácia cDDP + etoposid - režim má 40 rokov!!! • Implementácia IO+CHT (durvalumab + cDDP/CBDCA + etoposid) je v odbornej obci na SVK veľmi očakávaná. • Benefit OS bol dokumentovaný v štúdii Caspian • Viac ako 10% pacientov má z IO+CHT dlhodobý benefit a prežíva 5 rokov	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva DUR v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie relevantný pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 15.07.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 28.07.2025, 30.7.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie vyjadrenia odborníkov, na ktoré sa DR odvoláva pri výbere extrapolácií.	DR nedoplnil požadované vyjadrenia z dôvodu, že dané údaje už nemá k dispozícii.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie kvalifikovaného odhadu odborníkov na Slovensku, na základe DR stanovil percentuálny podiel pacientov vhodných na chemoimunoterapiu ■ % spolu s odôvodnením, prečo zvýší pacienti nie sú vhodní na liečbu chemoimunoterapiou.	DR doplnil požadovaný kvalifikovaný odhad.	Odpoveď akceptujeme.