

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 projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36642; ATC skupina: L01FF03 (L01XC28); ŠÚKL kód: 9354C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 05.08.2025*

Autori: RNDr. Jana Blahová, PhD.; Mgr. Katarína Colotková; Mgr. Marek Juračka; Lucia Grajcarová, M.Sc.

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

Upozornenie pre pacienta!

Liek Imfinzi aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Imfinzi je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Imfinzi zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 05.08.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36642>

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

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

Problematika

Zhubný nádor pľúc 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.

Malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer. SCLC) tvorí približne 10 % – 15 % zo všetkých karcinómov pľúc a je špecifický rýchlym množením rakovinových buniek. V pokročilom štádiu (z angl. extensive stage, ES-SCLC) je rozšírený za hranice jednej oblasti. SCLC zvyčajne vykazuje najskôr iba nešpecifické príznaky. Medzi ne patrí napr. pretrvávajúci kašeľ, bolesť v hrudi, únava, bolesť kostí, dýchavičnosť a vykašliavanie krvi. SCLC je charakteristický rýchlym rastom a rozšírením 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.

Aktuálne sa považuje ES-SCLC za nevyliciteľné ochorenie, medián celkového prežívania u pacientov v extenzívnom štádiu je 6-12 mesiacov pri súčasnej dostupnej liečbe.

Držiteľ registrácie požiadal 28.03.2025 o úhradu lieku Imfinzi (liečivo durvalumab) pre balenie 50 mg/ml koncentrát na infúzny roztok con inf 1x10 ml/500 mg na liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu v prvej línii s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Imfinzi v predmetnej indikácii v 07/2020.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva durvalumab (liek Imfinzi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii 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. Splňa liečivo durvalumab (liek Imfinzi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva durvalumab (liek Imfinzi)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	Diagnóza: • Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MKCH-10²: C34. 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. I ntervention)	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 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. C ontrol)	KPT + ETO CPT + ETO Dávkovanie liečiv je uvedené vyššie. Liečba ETO+KPT/CPT má dĺžku trvania 4-6 cyklov. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov ES-SCLC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: cisplatin, carboplatin, etoposide
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

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

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

	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 Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

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

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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