

# Liečivo serplulimab (Hetronifly) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC)

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Štandardné hodnotenie lieku

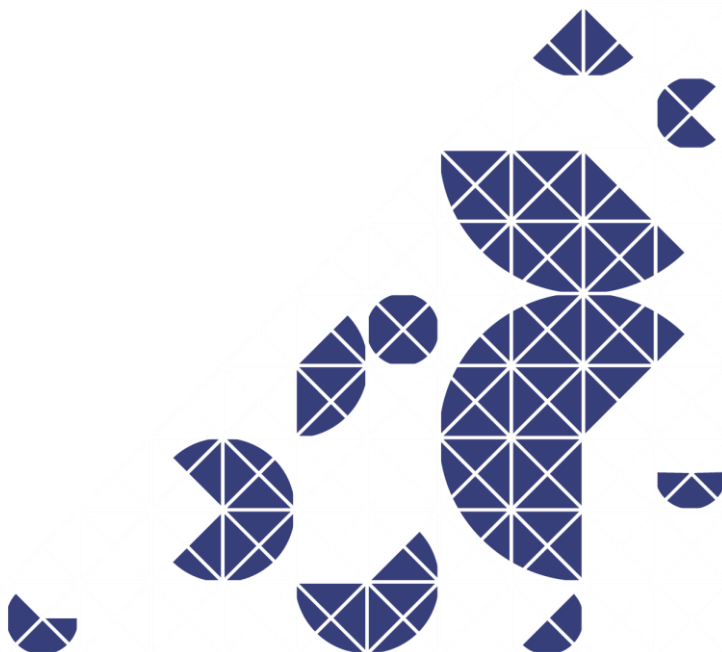
**Číslo žiadosti:**  
37878

**ATC skupina:**  
L01FF12

**ŠÚKL kód:**  
9097E

**Publikované dňa:**  
05.05.2026

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



## 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 Hetronifly v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v indikácii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC) v prvej línii, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárnii vo výške 1 272 € za balenie. 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 2026.

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z toho dôvodu nepovažujeme za potrebné požadovať dodatočnú zľavu od DR.

### Odporúčame zväziť úpravu navrhovaného indikačného obmedzenia (IO) v nasledovných aspektoch:

- **Odstránenie podmienok b - e v navrhovanom indikačnom obmedzení z dôvodu zosúladenia IO s NIHO navrhovanými úpravami IO liekov Tecentriq L168 a Imfinzi L172A v obdobnej indikácii.**
  - V prípade akceptovania odporúčania NIHO kategorizačnou komisiou by v navrhovanom indikačnom obmedzení zostala zachovaná podmienka o výkonnostnom stave pacienta 0 – 1 podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (angl. Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG).
- **Odstránenie podmienky hradenia liečby po verifikácii opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov.** V IO liekov Tecentriq a Imfinzi takéto obmedzenie nie je prítomné.
  - V prípade akceptovania odporúčania NIHO kategorizačnou komisiou by v navrhovanom indikačnom obmedzení zostala zachovaná podmienka hradení liečby do progresie ochorenia a/alebo neakceptovateľnej miery toxicity.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Zhubné nádory pľúc (karcinóm pľúc) sú závažné malígne ochorenia vznikajúce v prieduškách alebo v pľúcnom parenchýme. Malobunkový karcinóm pľúc (z angl. Small-Cell Lung Cancer; SCLC) predstavuje 10 % – 15 % všetkých karcinómov pľúc. Za extenzívne štádium (z angl. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer; ES-SCLC) je považované ochorenie pri rozšírení primárneho nádoru mimo hemithoraxu a príslušných lymfatických uzlín. Výskyt ochorenia je porovnateľný medzi mužmi a ženami, priemerný vek v čase diagnózy karcinómu pľúc je 60 - 70 rokov. Pacienti so SCLC majú typicky prítomné respiračné symptómy ako kašeľ, dýchavičnosť a vykašliavanie krvi. Klinické prejavy sa môžu odlišovať v závislosti od rastu a šírenia ochorenia. SCLC je považovaný za najagresívnejšiu formu karcinómu pľúc so zlou prognózou. Väčšina pacientov je diagnostikovaná až v ES-SCLC, pri ktorom je 5-ročná miera prežitia len približne 2 %.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **SER + KPT + ETO** = serplulimab (Hetronifly) + karboplatina + etopozid  
Liek Hetronifly má status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product; ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
  - **KPT + ETO** = karboplatina + etopozid
  - **CPT + ETO** = cisplatina + etopozid

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **SER v kombinácii s KPT + ETO preukázal prínos v liečbe dospelých pacientov s ES-SCLC.** Prínos bol preukázaný prostredníctvom klinickej štúdie ASTRUM-005 voči kombinácii PLA + KPT + ETO v ukazovateľoch OS a PFS. DR nepredložil analýzu, ktorá by hodnotila prínos SER (v kombinácii s KPT + ETO) voči CPT + ETO. DR predložil poolovanú analýzu Jiang et al. (2021), na základe ktorej predpokladal podobnú účinnosť komparátorov KPT + ETO a CPT + ETO. Dodanú analýzu v predloženom rozsahu

nepovažujeme za dostatočnú na preukázanie podobného prínosu a v hodnotení predpokladáme podobnú účinnosť komparátorov na základe sieťovej meta-analýzy (Network meta-analysis, NMA) z hodnotenia Tecentriq L168 v obdobnej indikácii.

Prínos SER + KPT + ETO voči režimu CPT + ETO teda považujeme za preukázaný na základe predpokladu podobnej účinnosti komparátorov, veľkosť prínosu hodnotenej intervencie voči CPT + ETO však nie je možné presne určiť a tento záver je spojený s neistotou.

- **Celkové prežívanie (z angl. overall survival; OS):** V primárnom ukazovateli OS bol v čase finálnej analýzy medián sledovania ■■■ mesiacov. Medián OS bol ■■■ mesiacov v ramene SER + KPT + ETO oproti ■■■ mesiacov v ramene PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný pomer rizík (z angl. hazard ratio; HR) predstavoval hodnotu ■■■ s 95 % intervalom spoľahlivosti (z angl. confidence interval; CI): ■■■, p ■■■, ■■■. Počet dosiahnutých udalostí bol v čase finálnej analýzy ■■■ % v ramene SER + KPT + ETO oproti ■■■ % v ramene PLA + KPT + ETO. V analýze podskupín (podskupina neázijskej populácie) predstavoval stratifikovaný HR hodnotu ■■■ (95 % CI: ■■■), p ■■■, ■■■.
- **Prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival; PFS):** V sekundárnom ukazovateli PFS bol v čase finálnej analýzy medián PFS ■■■ mesiacov v ramene SER + KPT + ETO a ■■■ mesiacov v ramene PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu ■■■ (95 % CI: ■■■), p ■■■, ■■■. Po 36 mesiacoch miera PFS predstavovala ■■■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■■■ % (PLA + KPT + ETO). V analýze podskupín (podskupina neázijskej populácie) predstavoval stratifikovaný HR hodnotu ■■■ (95 % CI: ■■■), p = ■■■, ■■■.
- **Kvalita života:** Prínos v kvalite života považujeme za nepreukázaný. DR poskytol obmedzené dáta analýzy kvality života. Priemerné zmeny najmenších štvorcov do 18. týždňa oproti začiatku liečby boli vo funkčných a symptomatických doménach v EORTC QLQ-C30, symptomatických doménach v QLQ-LC13 a v hodnotách VAS EQ-5D-5L medzi ramenami porovnateľné. Z grafických znázornení, ktoré sú nízkej kvality, predpokladáme, že rozdiely medzi ramenami sú štatisticky nevýznamné.
- **Bezpečnosť:** Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou boli sledované u ■■■ % pacientov v ramene SER + KPT + ETO a u ■■■ % pacientov v ramene PLA + KPT + ETO. TRAE  $\geq 3$ . stupňa boli zaznamenané u ■■■ % pacientov v ramene SER + KPT + ETO a u ■■■ % pacientov v ramene PLA + KPT + ETO. Závažné AE boli zaznamenané u ■■■ % pacientov v ramene SER + KPT + ETO a ■■■ % pacientov v ramene PLA + KPT + ETO. AE vedúce k úmrtiu a AE vedúce k ukončeniu liečby ■■■ v ramene SER + KPT + ETO (približne o ■■■).
- **Limitácie:** Randomizovanú, dvojito zaslepenú štúdiu fázy 3 ASTRUM-005 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie SER + ETO + KPT v porovnaní s PLA + ETO + KPT v ukazovateľoch účinnosti a bezpečnosti. Jej limitáciou je vyšší podiel pacientov ázijskej rasy (približne 70 %) v populácii ITT (z angl. intention to treat). DR predložil aj samostatné výsledky pre neázijskú populáciu, ktoré sú konzistentné s výsledkami s ITT populácie, nepredpokladáme teda významný vplyv rasy na liečebný efekt. V analýzach subpopulácie však nie je pravdepodobne dodržaný predpoklad proporcionality rizík v ukazovateľoch účinnosti (krížiace sa krivky KM dát OS a PFS), čo predstavuje neistotu pri interpretácii výsledkov analýzy podskupín. Limitáciou štúdie tiež je, že poskytuje výsledky len voči režimu KPT + ETO. Podobnú účinnosť KPT + ETO a CPT + ETO DR predpokladal na základe poolovanej analýzy s nízkou validitou, ktorú neakceptujeme ako dostatočný dôkaz z dôvodu jej významných limitácií a nedostatočného popisu metodiky a absentujúceho štatistického spracovania výsledkov. Porovnateľnú účinnosť KPT + ETO a CPT + ETO však akceptujeme na základe dodatočného dôkazu - výsledkov NMA z hodnotenia NIHO lieku Tecentriq L168.

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **SER pri požadovanej výške úhrady 1 272 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol režim SER + KPT + ETO voči KPT + ETO ICUR vo výške 161,1-tis. €/QALY a voči CPT + ETO ICUR vo výške 161,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 120,1-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia SER + KPT + ETO voči KPT + ETO ICUR vo výške ■■■ €/QALY a voči CPT + ETO ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení

bola 120,1-tisíc €/QALY. Kombinácia SER + KPT + ETO dosahuje klinický prínos voči KPT + ETO aj CPT + ETO + ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ € voči KPT + ETO a ■ € voči CPT + ETO.

**Aby bol liek Hetronifly nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 272 € za balenie.**

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

- 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 5.1:

Úpravy s neverejným vplyvom v časti 5:

- Úprava hodnôt utilít podľa hodnotenia NIHO L172A (+ ■ €/QALY voči komparátoru KPT + ETO a + ■ €/QALY voči komparátoru CPT + ETO).

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Hetronifly pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ■. € a čistý dopad liečby liekom Hetronifly vo výške ■. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie lieku na trh.

#### **Úprava indikačného obmedzenia:**

- NIHO odporúča zvážiť odstránenie podmienok *b - e* a odstránenie podmienky hradenia liečby po verifikácii opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov z dôvodu zosúladenia IO s NIHO navrhovanými úpravami IO liekov Tecentriq (hodnotenie NIHO L168) a Imfinzi (hodnotenie NIHO L172A).

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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.).

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	2
Obsah .....	5
Použité skratky .....	6
Časový priebeh hodnotenia .....	9
Informácie o dokumente .....	10
1. Predmet hodnotenia .....	11
1.1. Výskumné otázky .....	11
1.2. Inklúzne kritériá .....	11
2. Metóda .....	13
2.1. Výskumné podotázky .....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	13
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	14
2.4. Metodické limitácie .....	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	16
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	18
3.3. Opis intervencie (B0001) .....	21
3.4. Registrácia technológie (A0020) .....	21
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	22
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	22
3.7. Relevantné komparátory (B0001) .....	23
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	25
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti .....	25
4.2. Výsledky účinnosti .....	30
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti .....	35
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	36
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	41
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013) .....	41
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006) .....	44
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) .....	45
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	47
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	47
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	50
7.1. Etická analýza .....	50
7.2. Organizačné aspekty .....	51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	51
7.4. Právne aspekty .....	52
8. Zdroje .....	53
9. Apendix .....	56
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	56
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	56
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	58
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	58
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	59

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....	11
Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií SCLC na základe TNM klasifikácie pre karcinóm pľúc .....	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	25
Tabuľka 4: Prehľad použitých nepriamych porovnaní .....	25
Tabuľka 5: Prehľad následnej liečby v štúdií ASTRUM-005 .....	26

Tabuľka 6: Charakteristiky pacientov v ramene hodnotenej intervencie a v kontrolnom ramene .....	29
Tabuľka 7: Výsledky primárneho ukazovateľa účinnosti (OS) z finálneho DCO (populácia ITT) .....	30
Tabuľka 8: Výsledky porovnania prínosu kombinácie KPT + ETO voči CPT + ETO v ukazovateli OS z neverejnej NMA v hodnotení Tecentriq L168 .....	32
Tabuľka 9: Výsledky porovnania prínosu kombinácie KPT + ETO voči CPT + ETO v ukazovateli PFS z neverejnej NMA v hodnotení Tecentriq L168 .....	34
Tabuľka 10: Percentuálne počty pacientov v oboch ramenách, u ktorých došlo k danému typu nežiaducich udalostí (populácia ITT) .....	37
Tabuľka 11: Percentuálne počty pacientov v oboch ramenách, u ktorých došlo k danému typu nežiaducich udalostí (ne-ázijská populácia) .....	37
Tabuľka 12: Najčastejšie nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou podľa finálneho DCO .....	37
Tabuľka 13: Sumarizačná tabuľka hodnôt kvality života .....	42
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení .....	45
Tabuľka 15: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	46
Tabuľka 16: Spôsob výpočtu pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO .....	48
Tabuľka 17: Výpočet medziročného nárastu podľa NIHO .....	48
Tabuľka 18: NIHO odhadované počty liečených pacientov - rozpočítané na plávajúce roky .....	49
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....	49

## Obrázky

Obrázok 1: Liečebný algoritmus v prvej línii liečby ES-SCLC podľa odporúčaní ESMO z roku 2021 .....	19
Obrázok 2: Následná liečba pri relapse SCLC podľa odporúčaní ESMO z roku 2021 .....	20
Obrázok 3: Odporúčania NCCN v4.2025 pre ES-SCLC .....	20
Obrázok 4: Kaplan-Meierove (KM) krivky primárneho ukazovateľa (OS) z finálneho DCO (populácia ITT) .....	30
Obrázok 5: KM krivky primárneho ukazovateľa (OS) z finálneho DCO (populácia ITT – podskupina neázijskej populácie) .....	31
Obrázok 6: Sumárne výsledky analýzy podskupín v primárnom ukazovateli (OS) z finálneho DCO .....	31
Obrázok 7: KM krivky sekundárneho ukazovateľa (PFS) z finálneho DCO (populácia ITT) – vyhodnotené IRC .....	33
Obrázok 8: KM krivky sekundárneho ukazovateľa (PFS) z finálneho DCO (populácia ITT – podskupina neázijskej populácie) – vyhodnotené IRC .....	33
Obrázok 9: Zmeny v kvalite života v priebehu liečby do 18. týždňa – funkčné domény QLQ-C30 .....	34
Obrázok 10: Zmeny v kvalite života v priebehu liečby do 18. týždňa – symptomatické domény QLQ-C30 .....	35
Obrázok 11: Zmeny v kvalite života v priebehu liečby do 18. týždňa – symptomatické domény QLQ-LC13 .....	35

## Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AESI	Nežiaduce udalosti špecifického významu (z angl. AE of special interest)
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer)
ASCL1	Gén <i>ASCL1</i>
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
ATZ	Atezolizumab
AUC	Plocha pod krivkou (z angl. Area under curve)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
BSA	Plocha povrchu tela (angl. Body Surface Area)
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (angl. Best Supportive Care)
CE	Označenie európskej zhody (fran. Conformité Européenne)
ChT	Chemoterapia
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (angl. Cost-Minimization Analysis)
CNS	Centrálna nervová sústava

CPT	Cisplatina
CrI	Interval kredibility (angl. Credible interval)
CT	Výpočtová tomografia, počítačová tomografia (angl. Computed Tomography)
CTCAE	Kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (angl. Cost-Utility Analysis)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DPH	Daň z pridanej hodnoty
DR	Držiteľ registrácie
DUR	Durvalumab
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ	Štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQoL
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
ES-SCLC	Malobunkový karcinóm pľúc v rozsiahlom štádiu (z angl. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer)
ETO	Etopozid
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FE	Fixný efekt (z angl. fixed effect)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HLX10	Označenie serplulimumabu v klinickej štúdii ASTRUM-005
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
i.v.	Intravenózne
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IgG	Imunoglobulín G
IO	Indikačné obmedzenie
IQR	Medzikvartilové rozpätie (angl. Interquartile Range)
IQWiG	Nemecký Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
IRC	Nezávislá hodnotiaca komisia (z angl. independent review committee)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)
KM	Kaplan-Meier
KPT	Karboplatina
LC	Karcinóm pľúc (z angl. lung cancer)
LS-SCLC	Malobunkový karcinóm pľúc v limitovanom štádiu (z angl. Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer)
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MP	Metodická príručka
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (angl. Magnetic Resonance Imaging)
MYC	Génová Rodina MYC
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	Americké odborné odporúčania v oblasti rakoviny (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
<i>NeuroD1</i>	Gén <i>NeuroD1</i>
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová metaanalýza (angl. Network Meta Analysis)
NOTCH	Génová Rodina NOTCH

NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Non-Small-Cell Lung Cancer)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
OWSA	Jednosmerná analýza citlivosti (z angl. one-way sensitivity analysis)
p.o.	Perorálne
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Stav po progresii (z angl. progressed disease)
PD-1	Proteín programovanej bunkovej smrti 1
PD-L1/PD-L2	Ligand 1 a ligand 2 proteínu programovanej bunkovej smrti 1
PF	Stav bez progresie (z angl. progression-free)
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (z angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PO	Preskripčné obmedzenie
<i>POU2F3</i>	Gén <i>POU2F3</i>
PSM	Model rozdeleného prežívania (angl. Partition Survival Model)
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RE	Náhodný efekt (z angl. random effect)
RECIST	Kritériá na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RTG	Röntgen, röntgenové vyšetrenie
s.c.	Subkutánne
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (angl. Serious Adverse Event)
SCLC-A/SCLC-N/SCLC-I	Fenotypy SCLC
SD	Štandardná odchýlka, smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
SE	Štandardná chyba (z angl. Standard Error)
SER	Serplumab
SOC	Štandardná starostlivosť, z angl. standard of care
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla pri liečbe (angl. Treatment-emergent adverse event)
TNM	Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (angl. Primary Tumor, Nodal, distant Metastasis)
TNM	Klasifikácia tumor-uzliny-metastázy (z angl. Tumor-Nodes-Metastasis)
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (angl. Treatment-Related Adverse Event)
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VALG	Klasifikácia pľúcnych karcinómov (z angl. Veterans Administration Lung Study Group)
VAS	Vizuálno-analógová škála
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organization)
<i>YAP1</i>	Gén <i>YAP1</i>
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

## Časový priebeh hodnotenia

<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty</b>	29.08.2025
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	03.03.2026 – 31.03.2026 (02.03.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 31.03.2026)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	05.05.2026
<b>Celkové trvanie hodnotenia</b>	221 dní

## Informácie o dokumente

### Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: VV je prvým autorom hodnotenia; MJ dohliadal na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

### Podpora

Klinickí odborníci:

Odborník:

MUDr. Michal Urda, PhD.

### Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Varga V., Juračka M., Grajcarová L.: Liečivo serplulimab (Hetronifly) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC). Štandardné hodnotenie lieku číslo L203; 2026; Bratislava: NIHO.

### Konflikt záujmov

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

### Vyhlásenie

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

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

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

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhubný nádor priedušiek a pľúc</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C34.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>2</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hetronifly v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).</li> </ul> <p><b>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC) spĺňajúcim nasledovné podmienky: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacient je vo výkonnostnom stave 0 – 1 podľa kritérií ECOG,</li> <li>○ pacient nevykazuje prítomnosť symptomatických mozgových metastáz alebo sú metastázy adekvátne liečené,</li> <li>○ pacient nie je dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi v dávke prednizónu nad 10 mg denne alebo jeho ekvivalentu alebo inou imunosupresívnou liečbou,</li> <li>○ pacient nie je diagnostikovaný so závažným aktívnym systémovým autoimunitným ochorením s výnimkou nasledovných ochorení: diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy, kožné autoimunitné ochorenia (napr. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecia, vitiligo),</li> <li>○ pacient netrpí aktívnym intersticiálnym ochorením pľúc.</li> </ul> </li> <li>• Liečba je hradená do progresie ochorenia verifikovanom opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov a/alebo neakceptovateľnej miery toxicity.</li> <li>• Držiteľ registrácie navrhuje preskripčné obmedzenie úhrady: ONK.</li> </ul>
Intervencia (Intervention)	

<sup>1</sup> MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

<sup>2</sup> EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<p><b>Serplulimab (SER)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SER je plne humanizovaná IgG monoklonálna protilátka. Je to typ proteínu viažuci sa na proteín programovanej bunkovej smrti (PD-1) v dôsledku čoho s PD-1 nemôžu reagovať ligandy programovanej bunkovej smrti PD-L1 a PD-L2 a tým ho inhibovať a následne sprostredkované ovplyvňovať T-lymfocyty.</li> <li>Odporúčaná dávka je 4,5 mg SER/kg telesnej hmotnosti (i.v.) v kombinácii s karboplatinou a etopozidom. Takúto kombináciu by mal pacient užívať počas 4 trojtýždňových cyklov (tzn. celkovo po dobu 12 týždňov), po ktorej by mala nasledovať udržiavacia fáza liečby SER v monoterapii (každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity).</li> </ul>
<b>Komparátor (Comparator)</b>	
	<p><b>Karboplatina (KPT) + Etopozid (ETO)</b></p> <p><b>Cisplatina (CPT) + ETO</b></p>
<b>Ukazovatele (Outcomes)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinická účinnosť</li> </ul>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS</b> (z angl. Progression-free Survival; prežívanie do progresie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>3</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpečnosť</li> </ul>	<p><b>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p><b>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</b></p>
<b>Dizajn štúdií (Study design)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinická účinnosť</li> </ul>	<p><b>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</b></p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> </ul> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpečnosť</li> </ul>	<p><b>RCTs a metaanalýzy z nich.</b></p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> <li>Prospektívne observačné štúdie</li> <li>Jednoramenné štúdie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekonomické hodnotenie</li> </ul>	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</li> </ul>	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>3</sup> [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.
- Hodnotenie NIHO L168 a L172A.
- Klinické postupy vypracované ESMO<sup>4</sup> a NCCN<sup>5</sup>.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE)
- 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.

---

<sup>4</sup> [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

<sup>5</sup> [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network.

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

### 2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oslovenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 5.11.2025.

V rámci zapojenia odborníkov bola dňa 5.11.2025 oslovená odborníčka na predmetnú indikáciu z dôvodu predchádzajúcej spolupráce. Do hodnotenia sa nezapojila z dôvodu časovej vyťaženia, avšak odporučila piatich ďalších odborníkov na ktorých poskytla kontakty. Títo odborníci boli následne kontaktovaní a do hodnotenia sa zapojil jeden z nich.

Pacientska organizácia (Liga proti rakovine) bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná dňa 5.11.2025. Do hodnotenia sa nezapojila.

### 2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

## Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť 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 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

##### Ochorenie [1, 12]

Zhubné nádory pľúc (karcinóm pľúc, bronchogénny karcinóm, diagnóza C34.- podľa MKCH-10) (z angl. Lung cancer; LC) sú závažné malígne ochorenia vznikajúce v prieduškách alebo v pľúcnom parenchýme. Podľa údajov z roku 2022 bol celosvetovo karcinóm pľúc najčastejšie diagnostickým typom rakoviny a zároveň najčastejšou príčinou úmrtia súvisiaceho s onkologickým ochorením. Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) bolo v roku 2012 (posledný rok so známymi údajmi reálnej incidencie) s týmto druhom rakoviny diagnostikovaných takmer 2 700 Slovákov [2]. U žien je karcinóm pľúc celkovo druhou najčastejšou príčinou úmrtia súvisiaceho s onkologickým ochorením. Priemerný vek v čase diagnózy karcinómu pľúc je 60 - 70 rokov.

Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy [3]:

- **nemalobunkový karcinóm pľúc** (z angl. Non-Small-Cell Lung Cancer; NSCLC) predstavuje 85 % – 90 % všetkých karcinómov pľúc;
- **malobunkový karcinóm pľúc** (z angl. Small-Cell Lung Cancer; SCLC) predstavuje 10 % – 15 % všetkých karcinómov pľúc.

Jednotlivé typy sa okrem iného odlišujú tvarom rakovinových buniek. Tie sú u SCLC oválneho tvaru a vo veľkosti sú menšie než zdravé bunky. Ďalším rozdielom je taktiež priebeh ochorenia. SCLC je považovaný za najagresívnejšiu a rýchlo sa šíriacu formu karcinómu pľúc. Často býva diagnostikovaný v pokročilejších štádiách, nakoľko sa v počiatočných štádiách nemusí nijako prejavovať a úmrtnosť je vyššia v porovnaní s NSCLC. Incidencia ochorenia má klesajúci charakter, pričom jeho výskyt je porovnateľný medzi mužmi a ženami.

SCLC je charakterizovaný bi-alelickou inaktíváciou oboch tumor-supresorových génov *RB1* a *TP53*, ktorá je prítomná pri viac ako 90 % nádorov. SCLC je heterogénne ochorenie a jeho molekulárna komplexnosť je príčinou odolnosti ochorenia voči súčasným liečebným stratégiám. Podľa genetických analýz génové rodiny *NOTCH* a *MYC* determinujú špecifické fenotypy SCLC. Podľa expresie *ASCL1* a *NeuroD1* sú definované hlavné podtypy SCLC ako SCLC-A a SCLC-N. Identifikovaný je tiež subtyp SCLC-P (gén *POU2F3*), SCLC-Y (gén *YAP1*) a novšie identifikovaný SCLC-I definovaný ako zápalový SCLC (z angl. Inflamed SCLC), definovaný zvýšením počtu imunitných buniek.

## Rizikové faktory ochorenia [1]

Významným rizikovým faktorom pre SCLC je fajčenie, ktoré je spájané s viac ako 95 % prípadov ochorenia. Riziko je vyššie u súčasných fajčiarov a je ovplyvnené skôr dĺžkou fajčenia ako počtom vyfajčených cigariet denne. Zmeny v spotrebe tabakových výrobkov historicky ovplyvňujú výskyt SCLC a úmrtnosť, ktoré však zvyčajne zostávajú 20 – 30 rokov za trendom prevalencie fajčenia. Približne 2 – 3 % pacientov so SCLC nikdy nefajčilo. K ostatným rizikovým faktorom patrí expozícia radónu, azbestu, výfukovým plynom, polyaromatickým uhlíkovým, ťažkým kovom a i.

## Závažnosť a symptómy [1]

Pacienti so SCLC majú typicky prítomné respiračné symptómy ako kašeľ, dýchavičnosť (dyspnoe) a vykašliavanie krvi. Klinické prejavy sa môžu odlišovať v závislosti od rastu a šírenia ochorenia. Pri lokálnom raste nádoru môže dôjsť k podráždeniu alebo obštrukcii hlavných dýchacích ciest a prítomné sú typické príznaky ochorenia. Pri rýchlom raste nádoru môže dôjsť k obštrukcii hlavných dýchacích ciest, pričom distálny kolaps vedie k postobštrukčnej pneumonitíde, infekcii a horúčke. V prípade rastu do mediastinálnych štruktúr (týmus, vény, artérie, trachea a hltan) môže dôjsť k obštrukcii hornej dutej žily, chraptu (v dôsledku kompresie zvratného laryngeálneho nervu), paralýze hemibránice (v dôsledku kompresie bránicového nervu), dysfáгии (v dôsledku kompresie pažeráka) a stridoru (v dôsledku kompresie hlavných dýchacích ciest).

Pri vzdialených metastázach sú symptómy spojené s ich výskytom. Metastázy pri SCLC sa tvoria predovšetkým v mozgu, kostiach, pečeni, nadobličkách a kostnej dreni. V dôsledku mozgových metastáz alebo kompresie miechy môže dôjsť k bolestiam hlavy, rozmazanému videniu, fotofóbií, nevoľnosti, zvracaniu, nezreteľnej reči, zmätenosti a podobne. Len malý počet pacientov (asi 5 %) je v čase diagnózy asymptomatických.

SCLC je považovaný za neuroendokrinný nádor a môže produkovať hormóny a peptidy ovplyvňujúce rôzne fyziologické procesy a vyvolať paraneoplastické syndrómy. Paraneoplastické syndrómy sú súbory príznakov, ktoré majú súvis s nádorovým ochorením, ale nie sú spôsobené priamym rastom primárneho nádoru ani jeho vzdialených metastáz. Zahrňujú všeobecné, endokrinné, kožné, neurologické, muskuloskeletárne, renálne, hematologické, kardiovaskulárne a gastrointestinálne prejavy prítomnosti malignity v tele [4].

SCLC je považované za agresívne ochorenie so zlou prognózou. Ochorenie relatívne dobre odpovedá na iniciálnu liečbu u väčšiny pacientov, avšak relaps ochorenia je väčšinou veľmi rýchly.

## Klasifikácia ochorenia [1]

V bežnej klinickej praxi a pri klinickom skúšaní sa pri pľúcnych karcinómoch stále používa VALG klasifikácia (z angl. Veterans Administration Lung Study Group), kedy sa SCLC kategorizuje do dvoch štádií: limitované štádium (LS-SCLC) a extenzívne štádium (ES-SCLC). Limitované štádium je charakterizované svojou lokáciou iba v jednom pľúcnom laloku, resp. na jednej strane hrude (berúc do úvahy aj príslušné lymfatické uzliny). Toto postupuje do extenzívneho štádia v momente, kedy sa rakovinové bunky rozšíria do druhého pľúcneho laloku, lymfatických uzlín príslušných druhému pľúcnemu laloku alebo do iných častí tela. Väčšina pacientov je diagnostikovaná až v extenzívnom štádiu ochorenia, pri ktorom je 5-ročná miera prežitia len približne 2 %.

Podľa odporúčaní ESMO 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) [5] a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC) [6]. 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). Podľa postupov ESMO je ES-SCLC podľa TNM klasifikácie definovaný ako štádium III alebo IV [7].

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 blízkyh 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 blízkyh lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkyh 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: [8], prevzaté z [1]

## 3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Z hľadiska liečebných odpovedí na systémovú chemoterapiu sa SCLC rozdeľuje na nádory:

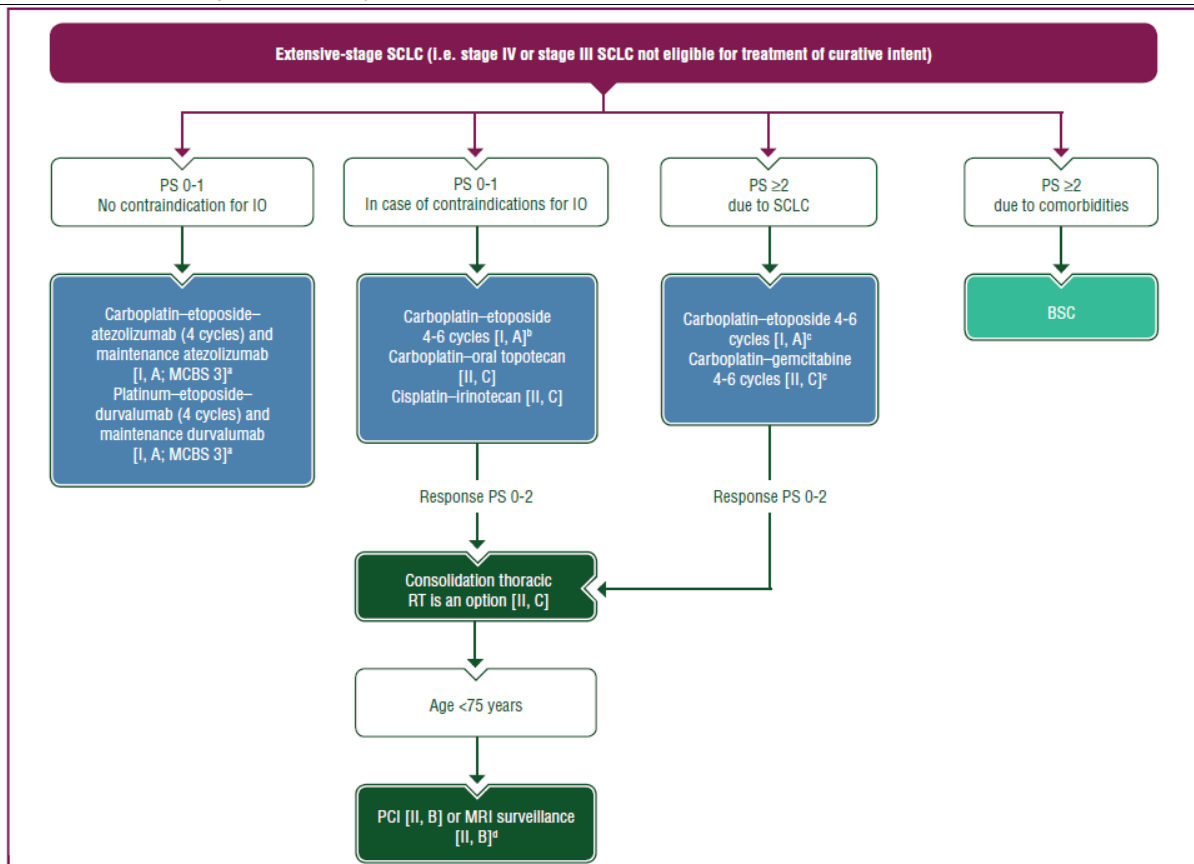
- chemosenzitívne: prognosticky priaznivejšie. V priebehu úvodnej liečby dochádza ku kompletnej či k parciálnej remisii nádoru a táto remisia trvá minimálne 90 dní po skončení chemoterapie.
- chemorezistentné: tento typ nádoru síce reaguje na podanú terapiu kompletnou či parciálnou odpoveďou, avšak k progresii ochorenia dochádza skôr než za uvedených 90 dní po skončení chemoterapie. Pri relapse je predpokladaná rezistencia nádoru voči platinovým derivátom.
- chemorefraktérne: nádor na podanú terapiu nereaguje [1, 9].

#### Európske odporúčania ESMO z r. 2021 pre SCLC [7]

Podľa odporúčaní ESMO z roku 2021 je liečba pri ES-SCLC závislá od výkonnostného stavu pacienta, ktorý sa zvyčajne stanovuje podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). U pacientov s výkonnostným stavom 0 – 1 bez kontraindikácie imunoterapie sú odporúčané liečebné režimy: karboplatina (KPT) + etopozid (ETO) + atezolizumab (ATZ) s udržiavacou liečbou ATZ alebo platinový režim + ETO + durvalumab s udržiavacou liečbou durvalumabom. V prípade kontraindikácie imunoterapie sú odporúčané režimy: KPT + ETO, KPT + topotekán alebo cisplatina (CPT) + irinotekán, po ktorých môže v prípade odpovede na liečbu nasledovať konsolidačná rádioterapia hrudníka a profylaktické kraniálne ožarovanie/sledovanie MRI. Pacienti s výkonnostným stavom  $\geq 2$  (len z dôvodu SCLC) majú byť liečení režimom KPT + ETO alebo KPT + gemcitabín, po ktorých môže v prípade odpovede nasledovať konsolidačná rádioterapia hrudníka a profylaktické kraniálne ožarovanie/sledovanie MRI. Pacienti s výkonnostným stavom  $\geq 2$  z dôvodu komorbidít majú byť liečení

najlepšou podpornou liečbou (z angl. Best Supportive Care, BSC). Podrobný opis aj s trvaním jednotlivých liečebných režimov je na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Liečebný algoritmus v prvej línii liečby ES-SCLC podľa odporúčaní ESMO z roku 2021



**Figure 2. Treatment algorithm for SCLC in patients with extensive-stage disease (i.e. stage IV or stage III SCLC not eligible for curative treatment)**  
 Purple: general categories or stratification; dark green: radiotherapy; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.  
 BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IO, immunotherapy; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MRI, magnetic resonance imaging; PCI, prophylactic cranial irradiation; PS, performance status; RT, radiotherapy; SCLC, small-cell lung cancer.  
<sup>a</sup> 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>).  
<sup>b</sup> Carboplatin may be replaced by cisplatin in patients <70 years of age or based on the toxicity profile [II, C].  
<sup>c</sup> In patients with a PS of  $\geq 2$ , consider ChT dose reduction and/or G-CSF prophylaxis.  
<sup>d</sup> No brain metastasis on MRI before PCI.

Zdroj: [7]

Následná liečba je podľa odporúčaní ESMO závislá od rezistencie nádoru na platínové režimy. Podrobný opis následnej liečby v prípade relapsu ES-SCLC je na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Obrázok 2: Následná liečba pri relapse SCLC podľa odporúčaní ESMO z roku 2021

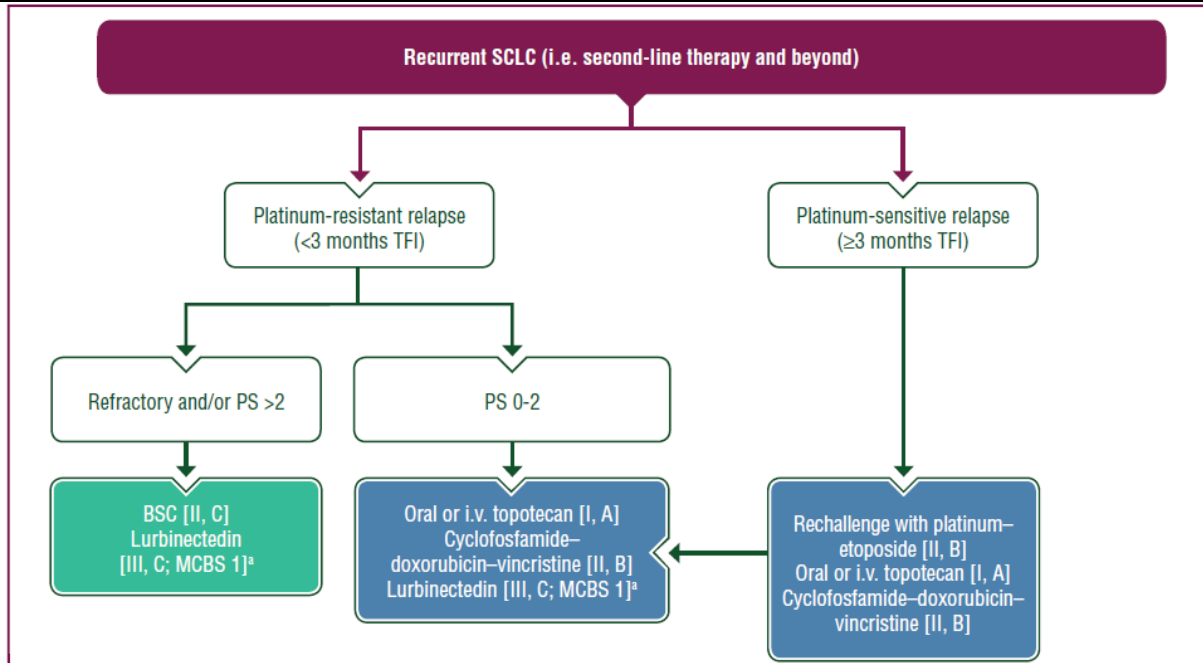


Figure 3. Treatment algorithm for SCLC in patients with recurrent SCLC (i.e. second-line therapy and beyond).

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.

<sup>a</sup> 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 v4.2025 [10]

Podľa amerických NCCN odporúčaní v4.2025 sú pri ES-SCLC v prvej línii preferované režimy KPT + ETO + ATZ (rôzne dávkovacie režimy) s udrživacou liečbou ATZ, KPT + ETO + durvalumab s udrživacou liečbou durvalumabom alebo CPT + ETO + durvalumab s udrživacou liečbou durvalumabom. K odporúčaným režimom tiež patria režimy KPT + etopozid a CPT + ETO (rôzne dávkovacie režimy).

Obrázok 3: Odporúčania NCCN v4.2025 pre ES-SCLC

PRIMARY THERAPY FOR EXTENSIVE STAGE SCLC <sup>c</sup> :	
Four cycles of cytotoxic chemotherapy are recommended, but some patients may receive up to 6 cycles based on response and tolerability after 4 cycles.	
<b>Preferred Regimens</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> 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)<sup>d,e,k,6</sup></li> <li>• Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>d,e,k</sup></li> <li>• Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 80–100 mg/m<sup>2</sup> 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)<sup>d,e,l,7</sup></li> <li>• Cisplatin 75–80 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 80–100 mg/m<sup>2</sup> 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)<sup>d,e,l,7</sup></li> </ul>	
<b>Other Recommended Regimens</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>8</sup></li> <li>• Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>9</sup></li> <li>• Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 80 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>10</sup></li> <li>• Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>11</sup></li> </ul>	
<b>Useful in Certain Circumstances</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15<sup>12</sup></li> <li>• Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 and irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15<sup>13</sup></li> <li>• Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8<sup>14</sup></li> </ul>	
<p style="text-align: right;">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)</p>	

Zdroj: [10]

Predmetná intervencia serplulimab (SER) sa nenachádza v odporúčaní ESMO ani NCCN uvedených vyššie. Predpokladáme, že to je z dôvodu nedávnej registrácie SER (r. 2025), čo nemusí predstavovať dostatočný čas na pretavenie sa do medzinárodných odporúčaní.

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Neidentifikovali sme národné odporúčané postupy liečby SCLC pre slovenskú klinickú prax [11].

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že národné postupy nie sú potrebné, keďže odborníci plne akceptujú odporúčania ESMO. V prípade, že dôjde u pacienta k relapsu po viac ako 3 mesiacoch, zaužívanú následnú liečbu predstavuje opakovaná liečba na báze platiny v kombinácii s etopozidom. Ak dôjde k relapsu skôr, pacient je liečený topotekánom, prípadne v menšej miere kombináciou cyklofosamid, doxorubicín a vinkristín.

### 3.3. Opis intervencie (B0001)

**Serplulimab (SER)** je plne humanizovaná IgG monoklonálna protilátka. Jedná sa o typ proteínu, ktorý sa viaže na proteín programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1), receptor nachádzajúci sa na T-lymfocytoch. Rakovinové bunky môžu na svojom povrchu produkovať tzv. ligandy programovanej bunkovej smrti 1 a 2 (PD-L1 a PD-L2), ktoré sa dokážu naviazať na PD-1 receptory a tým zabrániť T-lymfocytom v napadaní nádoru. SER sa viaže na PD-1 receptory na T-lymfocytoch a blokuje ho bez ovplyvnenia ich aktivity. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sa tak nemôžu naviazať na receptor PD-1 a inaktivovať T-lymfocyty, čo napomáha správnej funkcii imunitného systému [12].

#### Dávkovanie [13]

Liek je podávaný vo forme intravenózneho infúzie. Odporúčaná dávka je 4,5 mg SER/kg telesnej hmotnosti, každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

DR predpokladá dávkovanie SER podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of product characteristics; SPC) – počas indukčnej fázy liečby (prvé 4 trojtýždňové cykly, tzn. celkovo po dobu 12 týždňov) v kombinácii s ETO a KPT a následne počas udržiavacej fázy v monoterapii [12].

**Karboplatina (KPT)** je platinový derivát, ktorý má vytvárať pevné spojenia medzi dvoma reťazcami DNA alebo s ďalšou molekulou DNA, čo má znemožňovať bunkové delenie [14].

#### Dávkovanie [14]

Odporúčaná jednorazová dávka predtým neliečených dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózne (i. v.). Liečivo sa v kombinácii s ETO a ATZ podáva v 1. deň trojtýždňového cyklu v indukčnej fáze liečby – prvé 4 cykly, tzn. celkovo po dobu 12 týždňov.

DR predpokladá dávkovanie v súlade s SPC s využitím Calvertovho vzorca pre dávkovanie KPT dosiahnutím cieľovej AUC 5 mg/ml x min (z angl. Area Under Curve) [12].

**Etopozid (ETO)** patrí medzi cytostatiká a mal by účinkovať v neskej S-fáze a skorej G2-fáze bunkového cyklu [15].

#### Dávkovanie [15]

Odporúčaná dávka ETO u dospelých pacientov je i. v. 50 až 100 mg/m<sup>2</sup>/deň na 1. až 5. deň, alebo 100 – 120 mg/m<sup>2</sup> na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu ochorenia.

DR predpokladá dávkovanie ETO nastavené na 100 mg/m<sup>2</sup> podávané 1., 2. a 3. deň každého trojtýždňového cyklu počas indukčnej fázy liečby – prvé 4 cykly, tzn. po dobu 12 týždňov [12].

### 3.4. Registrácia technológie (A0020)

Hetronifly má status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan) od 10/2022. Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product; ATMP) [16].

Hetronifly je podľa SPC indikovaný v kombinácii v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer; ES-SCLC) [13].

### 3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Hetronifly nie je kategorizovaný a DR predtým o kategorizáciu v predmetnej indikácii nežiadal.

### 3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ZP) za balenie lieku Hetronifly 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok con inf 1x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.) pre túto indikáciu vo výške 1 271,54 €, čo predstavuje zľavu vo výške 0 % z maximálnej výšky ceny lieku vo verejnej lekárni. DR nepožaduje za predmetný liek žiadny doplatok zo strany pacienta.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Liek Hetronifly sa môže indikovať v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC) spĺňajúcim nasledovné podmienky:

- a) pacient je vo výkonnostnom stave 0 – 1 podľa kritérií ECOG,
- b) pacient nevykazuje prítomnosť symptomatických mozgových metastáz alebo sú metastázy adekvátne liečené,
- c) pacient nie je dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi v dávke prednizonu nad 10 mg denne alebo jeho ekvivalentu alebo inou imunosupresívnou liečbou,
- d) pacient nie je diagnostikovaný so závažným aktívnym systémovým autoimunitným ochorením s výnimkou nasledovných ochorení: diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy, kožné autoimunitné ochorenia (napr. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecia, vitiligo),
- e) pacient netrpí aktívnym intersticiálnym ochorením pľúc.

Liečba je hradená do progresie ochorenia verifikovanom opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov a/alebo neakceptovateľnej miery toxicity.

DR navrhuje preskripčné obmedzenie úhrady: onkológ (ONK).

DR navrhuje, aby úhrada bola obmedzená na predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne.“

Navrhované znenie IO je voči indikácii uvedenej v SPC zúžené (aplikovateľné na menšiu populáciu v porovnaní s populáciou podľa SPC).

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

NIHO odporúča kategorizačnej komisii zvážiť odstránenie podmienok (b – e) z DR navrhovaného IO a tým zosúladienie s návrhmi IO liekov v obdobnej indikácii. DR vo FER konštatuje, že navrhované IO je viac obmedzujúce ako registrovaná indikácia z dôvodu, že zohľadňuje inklúzne kritériá predmetnej štúdie ASTRUM-005. Do štúdie boli zahrnutí iba pacienti vo výkonnostnom stave 0 – 1, ak pacienti nemali mozgové metastázy alebo ich mali adekvátne liečené, ak neboli liečení vysokými dávkami imunosupresívnej liečby a nemali závažné autoimunitné ochorenia, ktoré by vyžadovali imunosupresívnu liečbu a ak nemali intersticiálne ochorenie pľúc. Populácia pacientov v štúdiu býva často definovaná prísnejšie ako registrovaná indikácia. Zvyčajne môžu byť v klinickej praxi liečení aj pacienti, ktorí všetky inklúzne kritériá štúdie nespĺňajú (vhodnosť liečby je na vyhodnotení lekára). Zároveň predpokladáme, že väčší počet podmienok v IO môže v praxi predstavovať väčšiu administratívnu záťaž pre lekárov a poisťovne. Z toho dôvodu považujeme DR navrhované IO za potenciálne príliš obmedzujúce.

Zároveň v navrhovanom IO evidujeme podmienku hradenia liečby po „verifikácii opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov.“ V IO liekov Tecentriq a Imfinzi takéto obmedzenie nie je prítomné.

Na základe vyššie uvedeného navrhujeme zosúladienie IO s NIHO navrhovanými úpravami IO v hodnoteniach liekov Tecentriq L168 [1] a Imfinzi L172A [17] v obdobnej indikácii, a na základe SPC lieku Hetronifly [13], nasledovne:

„Liek Hetronifly sa môže indikovať v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC) spĺňajúcim podmienku výkonnostného stavu 0 – 1 podľa kritérií ECOG.“

Liečba je hradená do progresie ochorenia a/alebo neakceptovateľnej miery toxicity.“

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že nemá informácie o off-label používaní SER v indikácii SCLC.

### 3.7. Relevantné komparátory (B0001)

**V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory režimy KPT + ETO a CPT + ETO.** Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

#### Režim KPT + ETO

DR predpokladá dávkovaciu schému KPT podľa slovenskej klinickej praxe (6 cyklov s trvaním 3 týždne). Dávka KPT je podávaná i. v. AUC 5 mg/ml/min, dávka ETO je podávaná i. v. 100 mg/m<sup>2</sup>. Obe liečivá sa podávajú v 1., 2. a 3. deň liečebných cyklov.

**Karboplatina (KPT)** – opis liečiva je v časti 3.3.

**Etopozid (ETO)** – opis liečiva je v časti 3.3.

#### Režim CPT + ETO

DR predpokladá dávkovaciu schému CPT podľa slovenskej klinickej praxe (6 cyklov s trvaním 3 týždne) s dávkou CPT i. v. 75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň liečebných cyklov. Dávkovanie liečiva ETO predpokladá podobne ako pri intervencii (ETO i. v. 100 mg/m<sup>2</sup> v 1., 2. a 3. deň liečebných cyklov) [12].

**Cisplatina (CPT)** je cytostatikum, ktoré by malo inhibovať syntézu DNA tvorbou medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb (cross-linking). V menšej miere by mala tiež inhibovať syntézu RNA a proteínov. Antineoplastický proces zahŕňa aj zvýšenie imunogenity nádoru. CPT má mať zároveň imunosupresívne, rádiosenzibilizujúce a antibakteriálne vlastnosti [18]. Liečivo nie je na Slovensku registrované, je dodávané na povolenie MZ SR na použitie neregistrovaného lieku a hradené nad rámec kategorizácie [19, 20].

**Etopozid (ETO)** – opis liečiva je v časti 3.3.

#### 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. Z expertného dopytovania DR vyplynulo, že väčšine pacientov je predpisovaná kombinácia KPT + ETO. 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. Z expertného dopytovania DR vyplynulo, že je CPT + ETO v skúmanej indikácii predpisovaná mladším pacientom v lepšom zdravotnom stave. Z týchto dôvodov považujeme režim CPT + ETO v predmetnej indikácii za relevantný komparátor.

Nakoľko na základe MKCH-10 kódu (d. g. 34.-) nie je SCLC odlišiteľný od iných karcinómov pľúc, nie je možné zastúpenie liečiv v reálnej klinickej praxi overiť vo výkaze Účtu poistenca vydávanom Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI).

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že sa v súčasnej klinickej praxi používa v predmetnej indikácii liečba kombináciou platiny a etopozidu (4 – 6 cyklov).

### 3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

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

**Durvalumab (DUR)** v súčasnosti nie je kategorizovaný v predmetnej indikácii. V súčasnosti prebieha žiadosť o zaradenie DUR v kombinácii s KPT alebo CPT a ETO na liečbu dospelých pacientov v prvej línii ES-SCLC (ID 36642, NIHO hodnotenie L172A) [21]. DUR je v súčasnosti hradený v indikácii NSCLC. Režim DUR + KPT/CPT + ETO preto v súčasnosti nepovažujeme za relevantný komparátor.

**Atezolizumab (ATZ)** v súčasnosti nie je kategorizovaný v predmetnej indikácii. V súčasnosti prebieha žiadosť o zaradenie ATZ v kombinácii s KPT a ETO na liečbu dospelých pacientov v prvej línii ES-SCLC (ID 36324, NIHO hodnotenie L168) [22]. ATZ je v súčasnosti hradený v indikácii NSCLC a hepatocelulárneho karcinómu. Režim ATZ + KPT + ETO preto v tomto hodnotení nepovažujeme za relevantný komparátor.

**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 [23]. Podľa dát NCZI boli v roku 2023 liečení 4 pacienti s d. g. 34.- (*Zhubný nádor priedušiek a pľúc*) [24], čo indikuje jeho nízke zastúpenie v klinickej praxi. Režim irinotekán + platinový derivát preto nepovažujeme za relevantný komparátor.

**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 [25].

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

### 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia (Tabuľka 3, Tabuľka 4). DR nepredložil porovnanie SER + KPT + ETO voči CPT + ETO. O podobnej účinnosti CPT a KPT uvažuje na základe poolovanej analýzy (Tabuľka 4). Okrem dôkazu dodaného DR považujeme pre porovnanie CPT a KPT za relevantnú aj sieťovú meta-analýzu (z angl. network meta-analysis; NMA) použitú v hodnotení lieku Tecentriq L168 v rovnakej indikácii [1].

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04063163	ASTRUM-005	SER + KPT + ETO	PLA + KPT + ETO	585 (389:196)	ukončená

SER – serplulimab; KPT – karboplatina; ETO – etopozid; PLA – placebo

Zdroj: [12, 26]

Tabuľka 4: Prehľad použitých nepriamych porovnaní

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania
Carboplatin versus cisplatin in combination with etoposide in the first-line treatment of small cell lung cancer: a pooled analysis	KPT + ETO CPT + ETO	2021	Analýza nedeklaruje žiadny špecifický zdroj financovania
NMA	KPT + ETO ATZ + KPT + ETO* CPT + ETO	-	-

\*nie je relevantné pre toto hodnotenie

KPT – karboplatina; CPT – cisplatin; ETO – etopozid

Zdroj: [27, 31]

#### 4.1.1 Základná charakteristika

##### ASTRUM-005 [12, 26]

Klinickú účinnosť a bezpečnosť SER + ETO + KPT v porovnaní s PLA + ETO + KPT skúmala klinická štúdia ASTRUM-005. Štúdia bola navrhnutá ako dvojito zaslepená randomizovaná štúdia fázy 3. Pacienti boli randomizovaní do dvoch ramien v pomere 2:1. Všetci zaradení pacienti dostali aspoň jednu dávku liečby intervenciou alebo komparátorom a boli zaradení do primárnej analýzy a analýzy bezpečnosti. Populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. intention-to-treat; ITT) predstavuje 389 pacientov v ramene SER a 196 pacientov v ramene PLA.

V úvodnej fáze bol pacientom v ramene intervencie i.v. podávaný SER (v štúdiu označovaný ako HLX10) s dávkovaním 4,5 mg/kg v závislosti od telesnej hmotnosti v kombinácii s chemoterapiou (ChT) vo forme ETO a KPT. Dávkovanie ETO sa riadilo telesným povrchom, konkrétne bolo podávaných 100 mg/m<sup>2</sup> ETO v čase prvých 3 dní každého trojtýždenného cyklu, celkovo po dobu 4 cyklov. KPT bola dávkovaná na základe Calvertovho vzorca s cieľovou hodnotou AUC nastavenou na 5 mg/(ml/min). V prípade pacientov, u ktorých nedošlo behom úvodnej fázy liečby SER s kombinovanou ChT k progresii, bolo možné pokročiť do udržiavacej fázy, kedy bol v rovnakých trojtýždňových cykloch podávaný samotný SER, resp. PLA až do progresie ochorenia. V kontrolnom ramene bol podávaný totožný chemoterapeutický režim (ETO + KPT) s PLA namiesto SER.

Stratifikácia bola vykonaná na základe úrovne expresie PD-L1 (proporčné skóre nádoru < 1%, ≥ 1 % alebo nemožné vyhodnotiť, resp. neznáme), prítomnosti mozgových metastáz (áno/nie) a veku (< 65 rokov/ ≥ 65 rokov). Pacientom po prvej progresii bolo po schválení klinickým skúšajúcim umožnené pokračovať v pridelenej liečbe. Na pôvodne pridelenej liečbe mohli pokračovať až do druhej progresie, neprijateľnej toxicity, smrti alebo ukončenia liečby na vlastnú žiadosť. Po prerušení liečby bolo pacientom umožnené pokračovať v následnej liečbe vo forme ChT, imunoterapie a cielenej terapie (Tabuľka 5). Liečba inými PD-1 inhibítormi nebola v štúdiu povolená. V štúdiu nie je zmienka o možnosti pokračovania do ďalšej štúdie ani cross-overu, a tak sa predpokladá, že pacienti tieto možnosti v priebehu štúdie nemali.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Shanghai Henlius Biotech [12].

Tabuľka 5: Prehľad následnej liečby v štúdiu ASTRUM-005

	SER (n = 389) n (%)	PLA (n = 196) n (%)
Počet pacientov s ≥1 liečbou po prvej progresii	172 (44,2)	85 (43,4)
<b>Línia následnej liečby</b>		
2.	165 (42,4)	83 (42,3)
3.	24 (6,2)	16 (8,2)
4.	5 (1,3)	5 (2,6)
≥5.	15 (3,9)	10 (5,1)
<b>Typ liečby</b>		
Chemoterapia	126 (32,4)	75 (38,3)
Imunoterapia	108 (27,8)	19 (9,7)
Cielená liečba	38 (9,8)	28 (14,3)
Iné	32 (8,2)	27 (13,8)

Zdroj: [28]

### Poolovaná analýza Jiang et al. (2021) [27]

Analýza vychádza z údajov o účinnosti od 1305 pacientov v indikácii ES-SCLC, ktorým bol podaný jeden z režimov KPT + ETO alebo CPT + ETO. Do analýzy bolo zahrnutých 5 RTCs: NCT00143455 (fáza III); NCT00363415 (fáza III); NCT00119613 (fáza III); NCT01439568 (fáza II); NCT02499770 (fáza Ib/II).

Poolovaná analýza nepredstavuje v DR predloženej forme/rozsahu dostatočne validný dôkaz na preukázanie podobnej účinnosti CPT a KPT. V publikácii absentuje detailný popis metodiky, štatistické a grafické spracovanie výsledkov. Z toho dôvodu reportujeme výsledky neverejnej NMA použitej v hodnotení Tecentriq L168 [1].

### Neverejná NMA (hodnotenie Tecentriq L168) [1, 31]

Neverejná NMA bola prebraná z hodnotenia NIHO L168 z dôvodu dodatočného dôkazu podobného prínosu KPT + ETO vs. CPT + ETO. NMA porovnávala účinnosť režimu ATZ + KPT + ETO voči režimu CPT + ETO a KPT + ETO v indikácii EC-SCLC u pacientov starších ako 18 rokov s histologicky a cytologicky potvrdeným EC-SCLC, ktorí neboli predtým liečení v tejto indikácii. NMA analýza bola vykonaná bayesovskou metódou s použitím modelov s fixným efektom (z angl. Fixed-Effect; FE), keďže podľa autorov, nemohlo byť z dôvodu nedostatočných dát použité modelovanie s náhodným efektom (z angl. Random-Effects; RE). Bližšie je NMA popísaná v hodnotení NIHO L168 Tecentriq [1].

## 4.1.2 Hodnotené ukazovatele

### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov, definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo vo verzii protokolu 1.0 definované ako sekundárny ukazovateľ štúdie ASTRUM. Vo finálnej verzii protokolu (4.0) došlo v 02/2021 k zmene definície ukazovateľa OS na primárny ukazovateľ [29].

Pre NMA relevantný ukazovateľ je bližšie definovaný v hodnotení NIHO L168 (liek Tecentriq).

### Morbidity

**PFS** (z angl. progression-free survival) je prežívanie bez progresie, definované ako obdobie od začiatku randomizácie až po prvú objektívnu progresiu ochorenia podľa kritérií RECIST 1.1 (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) alebo úmrtie (podľa toho, ktoré nastane skôr). PFS bolo vo verzii protokolu 1.0 definované ako primárny ukazovateľ štúdie a vyhodnotené nezávislou komisiou (z angl. independent review committee; IRC) a aj klinickým skúšajúcim. Vo finálnej verzii protokolu (4.0) došlo v 02/2021 k zmene definície ukazovateľa PFS na sekundárny ukazovateľ [29].

Pre NMA relevantný ukazovateľ je bližšie definovaný v hodnotení NIHO L168 (liek Tecentriq).

V prípade, že sa vyskytli chýbajúce dáta, boli tieto pripísané iba pri splnení nasledujúcich podmienok. Ak chýbal deň úmrtia, ale boli známe mesiac a rok úmrtia, bol deň úmrtia pripísaný buď ako prvý deň mesiaca, v ktorom došlo k úmrtiu, alebo ako posledný známy deň, kedy bol pacient ešte nažive podľa toho, ktorý údaj bol neskorší. Chýbajúci deň hodnotenia nádoru v prípade, že bol známy mesiac a rok hodnotenia, pričom sa vedelo, že bol pacient v danej dobe stále nažive, bol pripísaný ako prvý deň po poslednom známom hodnotení, resp. prvý deň mesiaca, v ktorom došlo k progresii ochorenia alebo smrti podľa toho, čo nastalo neskôr [12].

### 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, sebaistočnosť, 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; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

**EORTC QLQ-C30** (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, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie (GHS, z angl. global health status). V štúdií ASTRUM-005 bol použitý aj pre predmetné ochorenie špecifický variant dotazníka **EORTC QLQ-LC13**. Ten pozostáva z 13 otázok špecificky mierených na ochorenie rakoviny pľúc. Zameriava sa špecificky na symptómy ako kašeľ, dýchavičnosť, dysfágia, periférna neuropatia alebo bolesť.

Pre NMA relevantný ukazovateľ je bližšie definovaný v hodnotení NIHO L168 (liek Tecentriq).

## 4.1.3 Populácia

### Inklúzne a exklúzne kritériá [12, 29]

Do štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac; s histologicky alebo cytologicky potvrdeným ES-SCLC s určenou úrovňou expresie PD-L1 (pozitívna, negatívna alebo nemožno vyhodnotiť) bez predchádzajúcej systémovej terapie; pacienti, ktorým bola podaná chemorádioterapia pri liečbe LS-SCLC museli byť liečení

s kuratívnym zámerom a od absolvovania liečby muselo prejsť aspoň 6 mesiacov; pacienti, u ktorých bola zistená prítomnosť aspoň jednej merateľnej lézie posúdenej na základe kritérií odpovede na liečbu solídnych tumorov 1.1 (podľa kritérií RECIST 1.1); pacienti, u ktorých pri podaní predchádzajúcej antineoplastickej terapie ubehli medzi terapiou a podaním prvej dávky liečby aspoň 2 týždne, pričom nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou sa upravili na stupeň  $\leq 1$  podľa kritérií pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE); pacienti s výkonnostným stavom určený pomocou stupnice Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) v hodnote 0 – 1; pacienti v minulosti užívajúci denosumab, ktorí mohli prejsť na bifosfonát pre liečbu kostných metastáz a to pred randomizáciou a behom liečby. Pacienti sa museli vyznačovať normálnymi hodnotami orgánových funkcií (detailne uvedené v protokole štúdie) [29].

Pacienti boli vyradení zo štúdie, ak boli diagnostikovaní SCLC v zmiešanom štádiu; mali iné agresívne malígne ochorenia aktívne menej ako 5 rokov pred začiatkom štúdie; mali aktívne metastázy CNS, karcinomatóznou meningitídu, autoimunitné ochorenia; pacienti po alebo tesne pred transplantáciou orgánov alebo kostnej drene; pacienti s pleurálnym alebo perikardiálnym výpotkom vyžadujúcim klinický zákrok alebo s prítomným ascites; pacienti s kompresiou miechy, ktorí neboli liečení operatívne ani rádioterapiou; pacienti, ktorí v predchádzajúcom polroku prekonali infarkt myokardu a pacienti s arytmiou; pri prítomnosti symptomatickej alebo nekontrolovanej hyperkalcémie; pacienti s periférálnou neuropatiou, HIV, hepatitídou typu B, aktívnou alebo latentnou pulmonárnou tuberkulózou a silne zhoršenou funkciou pľúc; pacienti očkovaní živými vakcínami a vakcínami proti COVID-19 v predchádzajúcich 28 dňoch; pri liečbe systémovými kortikosteroidmi a inými imunosupresívnymi liekmi a pri aktívnych infekciách vyžadujúcich liečbu menej ako 14 dní pred započatím štúdie; pacienti po veľkých operáciách najmenej 28 dní pred započatím štúdie alebo po radikálnom ožarovaní v predchádzajúcich 3 mesiacoch; tehotné a kojace ženy; pacienti, ktorým boli v minulosti podané iné inhibítory PD-1, PD-L1 a cytotoxický proteín 4 asociovaný s T-lymfocytmi (CTLA4); pacienti so známou históriou zneužívania psychotropných látok a liekov a pacienti so známou precitlivosťou na karboplatinu a etopozid alebo so známou históriou silnej alergie voči akýmkoľvek monoklonálnym protilátkam.

## Opis populácie

Tabuľka 6: Charakteristiky pacientov v ramene hodnotenej intervencie a v kontrolnom ramene

Charakteristika	SER + KPT + ETO (n = 389)	PLA + KPT + ETO (n = 196)
Vek (medián + rozpätie)	63 (28 – 76)	62 (31 – 83)
Pohlavie		
- muž	317 (81,5 %)	164 (83,7 %)
- žena	72 (18,5 %)	32 (16,3 %)
Rasa		
- ázijská	262 (67,4 %)	139 (70,9 %)
- neázijská <sup>b</sup>	127 (32,6 %)	57 (29,1 %)
Výkonnostný stav podľa ECOG		
- 0 (plne aktívni pacienti)	71 (18,3 %)	32 (16,3 %)
- 1 (obmedzení pri fyzicky namáhavých činnostiach, ale ambulantní)	318 (81,7 %)	164 (83,7 %)
Stav fajčenia		
- nikdy	81 (20,8 %)	35 (17,9 %)
- v súčasnosti fajčí	102 (26,2 %)	48 (24,5 %)
- v minulosti fajčil	206 (53,0 %)	113 (57,7 %)
Priemerná veľkosť cieľových lézií v mm <sup>d</sup> (medián + rozpätie)	117,7 (13,8 – 323,7)	120,5 (14,5 – 269,6)
Typ metastáz		
- mozgové	50 (12,9 %)	28 (14,3 %)
- pečenné	99 (25,4 %)	51 (26,0 %)
Úroveň expresie ligandu programovanej bunkovej smrti 1, počet/celkom		
- proporčné skóre tumoru < 1 % <sup>e</sup>	317/379 (83,6 %)	152/186 (81,7 %)
- proporčné skóre tumoru ≥ 1 % <sup>e</sup>	62/379 (16,4 %)	34/186 (18,3 %)
Predošlá liečba rakoviny		
- chemoterapia <sup>f</sup>	9 (2,3 %)	3 (1,5 %)
- iná <sup>g</sup>	1 (0,3 %)	2 (1,0 %)

<sup>b</sup> Všetci pacienti boli belosi.

<sup>d</sup> Merané použitím počítačovej tomografie (CT) a magnetickej rezonancie (MRI).

<sup>e</sup> Nemožné vyhodnotiť alebo chýbajúce údaje pre 20 pacientov (3,4 %), väčšinou z dôvodu zlej kvality vzorky alebo nevhodného sekvenovania.

<sup>f</sup> Celkom 11 pacientov bolo liečených na SCLC v limitovanom štádiu (v tej dobe už 6 a viac mesiacov bez liečby). Jeden pacient v kontrolnom ramene bol liečený na rakovinu žalúdka.

<sup>g</sup> Bylinková alebo tradičná čínska medicína (2 pacienti v kontrolnom ramene) a imunostimulant lentinán (1 pacient v ramene hodnotenej intervencie).

Zdroj: [12]

### 4.1.4 Čas analýzy dát

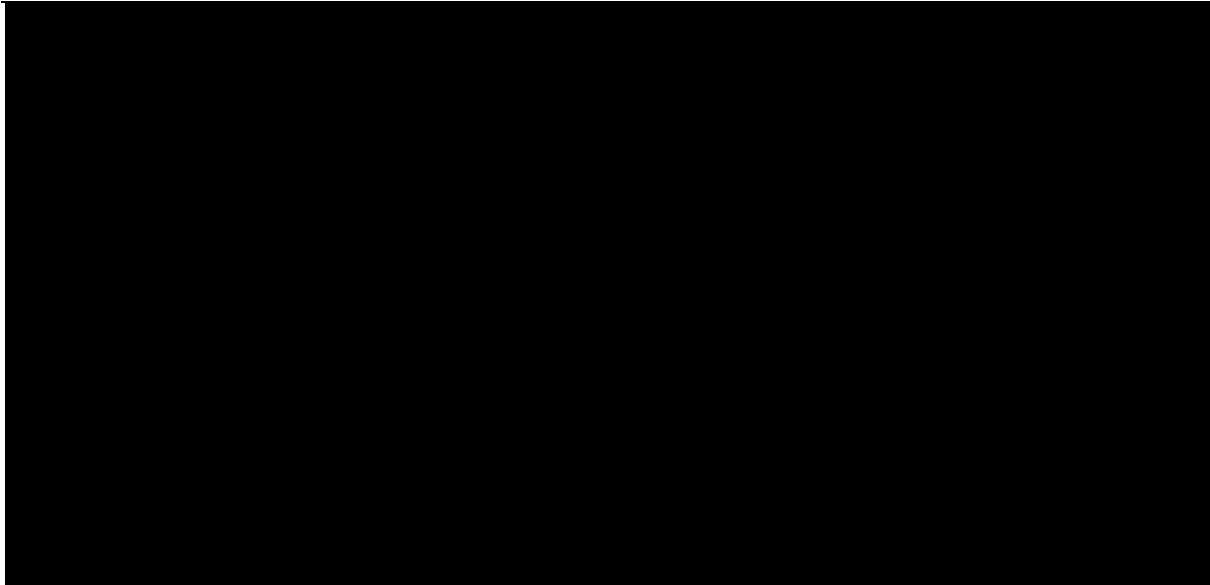
Prvá predbežná analýza výsledkov nastala k 10/2021 (DCO 2021) s mediánom dĺžky sledovania 12,3 mesiaca [29]. Druhá predbežná analýza nastala k 06/2022 (DCO 2022) s mediánom dĺžky sledovania 19,7 mesiaca [30]. Finálna analýza bola vykonaná k ■■■ (finálne DCO) s mediánom sledovania ■■■ mesiaca. Výsledky z finálnej analýzy doposiaľ neboli publikované a DR ich poskytol prostredníctvom neverejnej zóny, vo forme reportu klinickej štúdie.

Ďalej reportujeme iba výsledky z finálneho DCO.



v skupine s PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu [redacted] (95 % CI: [redacted]),  $p < [redacted]$ .

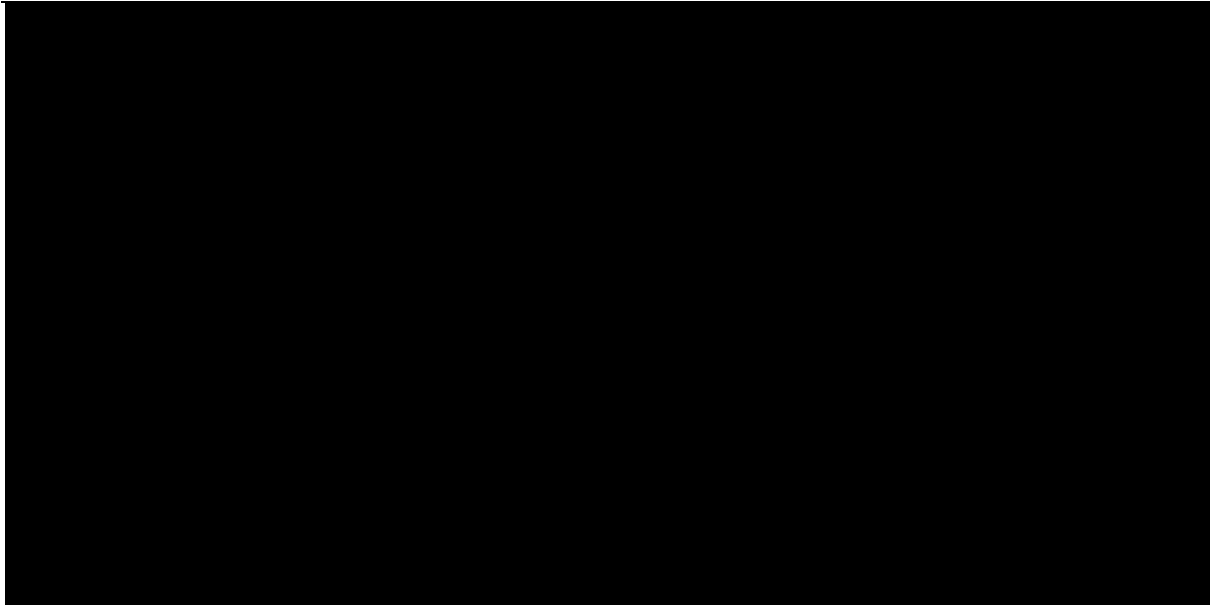
Obrázok 5: KM krivky primárneho ukazovateľa (OS) z finálneho DCO (populácia ITT – podskupina neázijskej populácie)



HLX10 - serplulimab

Zdroj: [26]

Obrázok 6: Sumárne výsledky analýzy podskupín v primárnom ukazovateli (OS) z finálneho DCO



HLX10 – serplulimab; CI – interval spoľahlivosti

Zdroj: [12]

## NMA porovnávajúca KPT + ETO voči CPT + ETO (hodnotenie Tecentriq L168) [1, 31]

Tabuľka 8: Výsledky porovnania prínosu kombinácie KPT + ETO voči CPT + ETO v ukazovateli OS z neverejnej NMA v hodnotení Tecentriq L168

OS TTE základný scenár			
Režim	KPT + ETO HR (95 % CrI)	CPT + ETO HR (95 % CrI)	SUCRA
KPT + ETO	■	■	■
CPT + ETO	■	■	■
OS TTE scenár 1 (neupravené/nestratifikované HR)			
KPT + ETO	■	■	■
CPT + ETO	■	■	■
OS pri 12 mesiacoch základný scenár			
	KPT + ETO OR (95 % CrI)	CPT + ETO OR (95 % CrI)	SUCRA
KPT + ETO	■	■	■
CPT + ETO	■	■	■

Základný scenár: použité boli upravené/stratifikované HR reportované zo štúdií; Scenár 1: použité boli neupravené/nestratifikované HR reportované v štúdiách.

Zdroj: [1, 31]

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

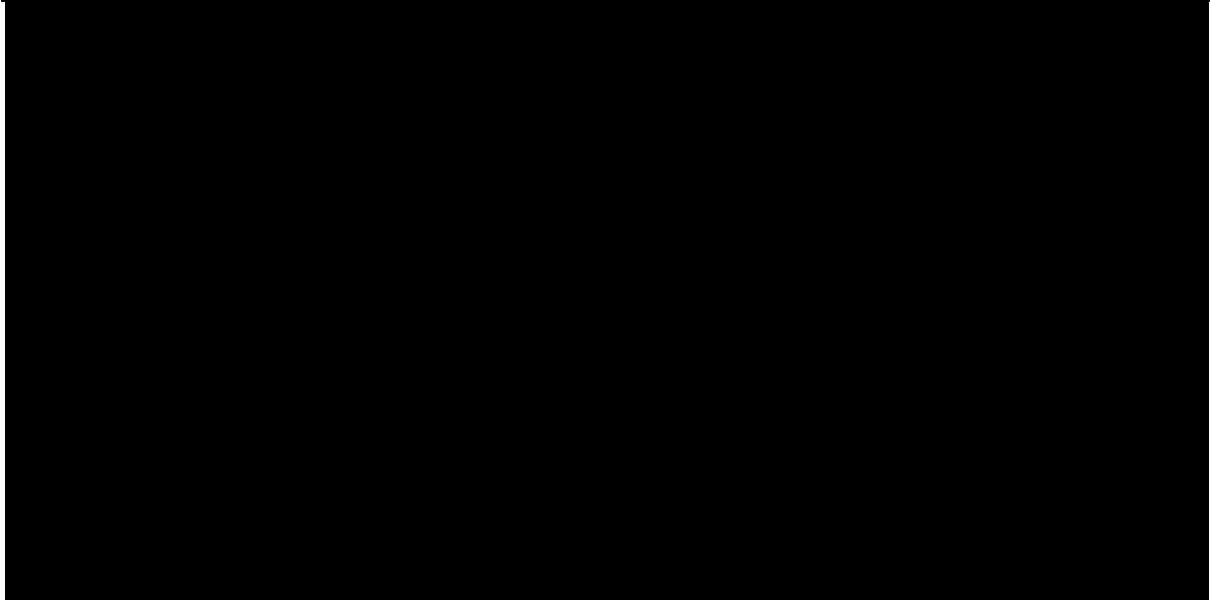
#### Prežívanie bez progresie (PFS)

##### ASTRUM-005 [12, 26]

V čase finálneho DCO bol medián v sekundárnom ukazovateli PFS ■ mesiacov v ramene SER + KPT + ETO a ■ mesiacov v ramene PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný pomer rizík (z angl. hazard ratio; HR) predstavoval hodnotu ■ (95 % CI: ■; p = ■).

Po 12 mesiacoch od započatia liečby bola miera PFS ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO). Po 24 mesiacoch predstavovala ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO) a po 36 mesiacoch miera PFS predstavovala ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO).

Obrázok 7: KM krivky sekundárneho ukazovateľa (PFS) z finálneho DCO (populácia ITT) – vyhodnotené IRC

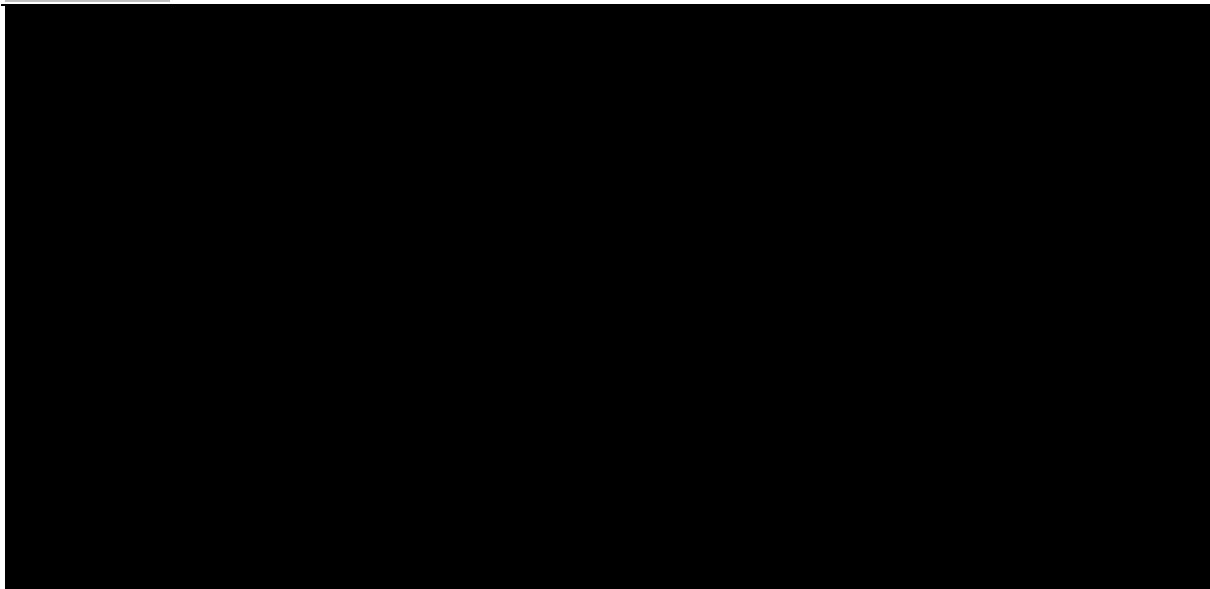


HLX10 - serplumab

Zdroj: [12]

V analýze podskupín (podskupina neázijskej populácie) bol medián PFS ■■■ mesiaci (95 % CI: ■■■) v skupine SER + KPT + ETO a ■■■ mesiaci (■■■) v skupine s PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu ■■■ (95 % CI: ■■■),  $p = \text{■■■}$ .

Obrázok 8: KM krivky sekundárneho ukazovateľa (PFS) z finálneho DCO (populácia ITT – podskupina neázijskej populácie) – vyhodnotené IRC



Zdroj: [26]

## NMA porovnávajúca KPT + ETO voči CPT + ETO (hodnotenie Tecentriq L168) [1, 31]

Tabuľka 9: Výsledky porovnania prínosu kombinácie KPT + ETO voči CPT + ETO v ukazovateli PFS z neverejnej NMA v hodnotení Tecentriq L168

PFS pri 6 mesiacoch			
	KPT + ETO OR (95 % CrI)	CPT + ETO OR (95 % CrI)	SUCRA
KPT + ETO			
CPT + ETO			
PFS pri 12 mesiacoch			
KPT + ETO			
CPT + ETO			

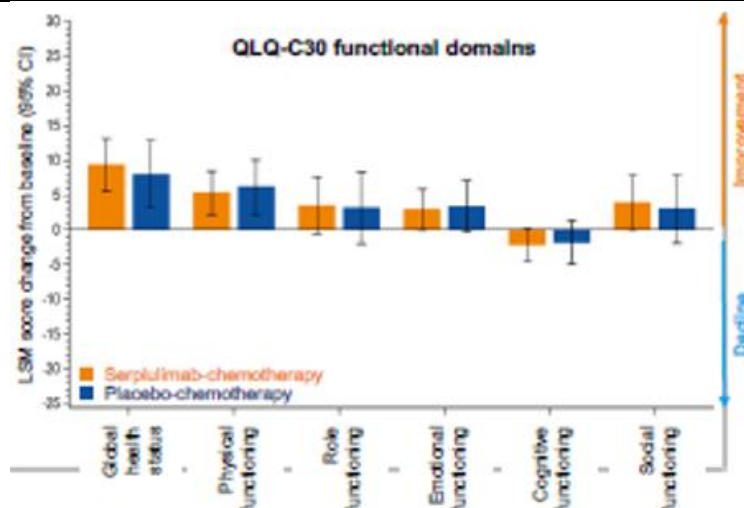
Zdroj: [1,31]

### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Vyhodnocovanie kvality života prebiehalo na základe dotazníku EQ-5D-5L, ktorý bol vyplňovaný počas každej plánovanej návštevy. Okrem EQ-5D-5L boli pre zisťovanie kvality života použité taktiež dotazníky Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC QLQ-C30) a rakoviny pľúc (EORTC QLQ-LC13) [12].

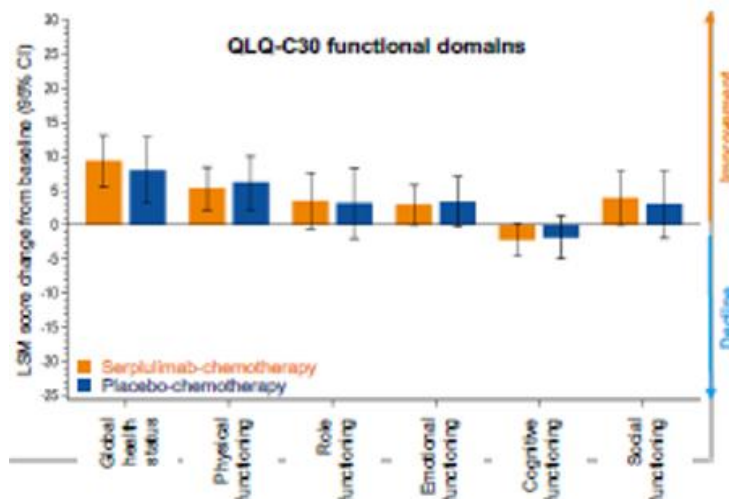
Priemerné zmeny najmenších štvorcov do 18. týždňa oproti začiatku liečby boli vo funkčných a symptomatických doménach v QLQ-C30, symptomatických doménach v QLQ-LC13 a v hodnotách VAS EQ-5D-5L porovnateľné a všeobecne sa v oboch ramenách v čase zlepšovali. Výraznejšie a pretrvávajúce zlepšenie bolo pozorované v symptomatickej doméne „bolesť v ostatných častiach tela“ v ramene SER. Čas do zhoršenia bol v oboch ramenách porovnateľný [12]. Grafické znázornenie je k dispozícii nižšie (Obrázok 9, Obrázok 10, Obrázok 11). Evidujeme, že znázornenie je nižšej kvality, avšak iné dáta zo strany DR neboli poskytnuté.

Obrázok 9: Zmeny v kvalite života v priebehu liečby do 18. týždňa – funkčné domény QLQ-C30



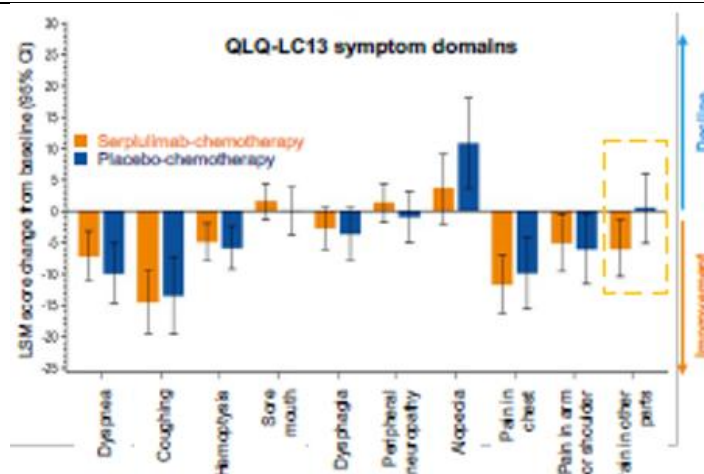
Zdroj: [32]

Obrázok 10: Zmeny v kvalite života v priebehu liečby do 18. týždňa – symptomatické domény QLQ-C30



Zdroj: [32]

Obrázok 11: Zmeny v kvalite života v priebehu liečby do 18. týždňa – symptomatické domény QLQ-LC13



Zdroj: [32]

### 4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

#### Základná charakteristika štúdií

Údaje o klinickej bezpečnosti u pacientov s ES-SCLC liečených SER a PLA boli získané z klinického hodnotenia ASTRUM-005 podrobne popísaného v časti 4.1. Čas analýzy bezpečnosti bol k finálnemu DCO. Pre komparátor CPT + ETO neboli dáta o klinickej bezpečnosti v rámci tejto štúdie dostupné a DR nedodal porovnanie intervencie voči CPT + ETO.

#### Hodnotené ukazovatele

**Nežiaduca udalosť** (z angl. adverse event, **AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [33] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

**Závažná nežiaduca udalosť** (z angl. serious adverse events, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [33] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo

práceschopnosť, prejavuje sa vrodenu úchylkou alebo znetvorením, či predstavuje ohrozenie na živote alebo výusti do úmrtia.

#### **Klasifikácia stupňa intenzity AE**

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [34] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

#### **Ukončenie liečby v dôsledku AE**

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

AE sa považovala za súvisiacu s použitím skúšaného lieku, ak existuje možnosť, že udalosť mohla byť spôsobená skúmaným liekom. Ukazovateľ bol vyhodnocovaný klinickým skúšajúcim [29].

**Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. treatment-emergent AE, TEAE) [29]** boli definované ako akékoľvek AE, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva do času ukončenia štúdie.

**Nežiaduce udalosti špecifického významu (z angl. AE of special interest; AESI)** boli definované ako udalosti vedeckého a lekárskeho významu súvisiace s používaním skúmaného lieku, ktoré môže byť potrebné dôkladne monitorovať a oznamovať ich sponzorom zo strany výskumníkov. Nižšie reportujeme AESI stupňa  $\geq 3$  a vyššie a sú rozdelené na AESI spojené s infúziou a imunitnou reakciou [29].

## **4.4. Výsledky bezpečnosti**

### **Komparatívna bezpečnosť (C0008)**

#### **ASTRUM-005 [12, 26]**

Sumarizované frekvencie výskytu nežiaducich udalostí podľa súvislosti s liečbou sú pre jednotlivé ukazovatele bezpečnosti zobrazené v tabuľke nižšie (pre ITT populáciu - Tabuľka 10 a pre ne-ázijskú podskupinu populácie - Tabuľka 11). Najčastejšie AE súvisiace s liečbou spolu s počtom pacientov s AE stupňa  $\geq 3$  sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).



Nežiaduca udalosť n (%)	SER (n = 389)	PLA (n = 196)

Zdroj: [12]

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.5.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

##### ASTRUM-005

Randomizovanú, dvojito zaslepenú štúdiu fázy 3 s názvom ASTRUM-005 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie SER + ETO + KPT v porovnaní s PLA + ETO + KPT v ukazovateľoch účinnosti a bezpečnosti. Za limitáciu považujeme, že štúdia poskytuje iba porovnanie s KPT + ETO, keďže CPT v štúdii nebola používaná. Charakteristiky pacientov medzi ramenami boli dostatočne vyvážené, s výnimkou faktoru rasy (z celkového počtu 585 pacientov prislúchalo k neázijskej rase iba 184 pacientov). Výsledky analýzy podskupín sú podobné a konzistentné s výsledkami ITT, nepredpokladáme preto významný vplyv tohto faktoru na liečebný efekt. Pacientom v štúdii nebol povolený cross-over. V štúdii bol dosiahnutý dostatočný počet udalostí na to, aby sa výsledky dali považovať za zrelé. Evidujeme úpravu zvolenia primárneho ukazovateľa medzi verziami protokolu 1.0 (PFS) a 4.0 (OS). Výsledky ukazovateľov morbidít boli vyhodnocované prostredníctvom nezávislej komisie aj klinického skúšajúceho. V celkovej populácii podľa DR je proporcionálnosť rizík v ukazovateľoch účinnosti zachovaná, avšak vo výsledkoch analýz podskupín nie sú výsledky testu proporcionality dostupné. Na základe kríženia KM kriviek v ukazovateľoch PFS a OS však predpokladáme, že predpoklad proporcionality rizík v týchto ukazovateľoch dodržaný nebol, čo vyvoláva neistotu pri interpretácii výsledkov analýzy podskupín. V klinickej štúdii evidujeme reportovanie chýbajúcich dát za podmienok bližšie uvedených v texte vyššie (časť 4.1.2), čo považujeme za akceptovateľné. DR poskytol limitované a neúplné údaje týkajúce sa kvality života zo štúdie a poskytnuté grafické výsledky analýzy kvality života sú nízkej kvality.

Interná validita neverejnej NMA je detailne opísaná v hodnotení NIHO L168 lieku Tecentriq [1].

#### Externá validita

##### ASTRUM-005

Externú validitu štúdie považujeme vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte za dostatočnú. Inklúzne kritériá štúdie ASTRUM-005 boli vo všeobecnosti odôvodnené a vhodne zvolené pre danú populáciu pacientov. DR reflektoval viaceré inklúzne kritériá štúdie aj do navrhovaného IO lieku predmetnej žiadosti. V klinickej štúdii býva populácia pacientov často definovaná prísnejšie ako registrovaná indikácia. V klinickej praxi bývajú liečení aj pacienti, ktorí všetky inklúzne a exklúzne kritériá nespĺňajú. Z toho dôvodu a pre zosúladenie IO (s odporúčanými IO liekmi v obdobnej indikácii) odporúčame kategorizačnej komisii zvážiť odstránenie podmienok z navrhovaného IO (okrem podmienky ECOG 0 – 1).

V štúdii bol zahrnutý vyšší percentuálny podiel pacientov ázijskej rasy (70 %). Podľa DR a predloženého názoru českých odborníkov by však toto obmedzenie nemalo ovplyvniť mieru prenositeľnosti výsledkov do podmienok

Českej republiky a DR toto nastavenie zachoval aj pre slovenskú populáciu. Výsledky v neázijskej podskupine ■ prínos pre celkové prežitie v porovnaní s placebom. Za zmienku však stojí, že podľa K-M krivky v ukazovateli OS (pre neázijskú podskupinu) dochádza ku kríženiu kriviek, z dôvodu čoho aj interpretácia HR vedúca k dôkazu ■ prínosu SER v tejto podskupine je spojená s neistotou.

Interná validita neverejnej NMA je detailne opísaná v hodnotení NIHO L168 lieku Tecentriq [1].

#### 4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

SER v kombinácii s KPT + ETO preukázal prínos v liečbe dospelých pacientov s ES-SCLC v porovnaní s kombináciou KPT + ETO na základe výsledkov štúdie ASTRUM-005. DR nepredložil analýzu, ktorá by hodnotila prínos SER (KPT + ETO) voči CPT + ETO. DR predložil poolovanú analýzu Jiang et al. (2021), na základe ktorej predpokladal podobnú účinnosť komparátorov KPT + ETO a CPT + ETO. Dodanú analýzu v predloženom rozsahu nepovažujeme za dostatočnú na preukázanie podobného prínosu a v hodnotení predpokladáme podobnú účinnosť komparátorov na základe NMA z hodnotenia Tecentriq L168 v obdobnej indikácii [1, 31]. Prínos SER + KPT + ETO voči režimu CPT + ETO teda považujeme za preukázaný na základe predpokladu podobnej účinnosti komparátorov, veľkosť prínosu hodnotenej intervencie voči CPT + ETO však nie je možné presne určiť a tento záver je spojený s neistotou.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií fázy 3 s názvom ASTRUM-005 bol v primárnom ukazovateli OS v čase finálnej analýzy medián sledovania ■ mesiacov. Medián OS bol ■ mesiacov v ramene SER + KPT + ETO oproti ■ mesiacov v ramene PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu ■ s 95 % CI: ■), p ■, ■. Počet dosiahnutých udalostí bol v čase finálnej analýzy ■ % v ramene SER + KPT + ETO oproti ■ % v ramene PLA + KPT + ETO. Po 12 mesiacoch od začatia liečby bola miera OS ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO). Po 24 mesiacoch predstavovala ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO) a po 36 mesiacoch miera OS predstavovala ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO).

Keďže bola štúdia multicentrická, okrem analýzy globálnych dát bola vykonaná tiež separátna analýza pre ázijské a neázijské krajiny. V analýze podskupín (podskupina neázijskej populácie) bol medián trvania sledovania OS ■ mesiacov. Medián OS bol ■ mesiacov (95 % CI: ■) v skupine SER + KPT + ETO a ■ mesiacov (95 % CI: ■) v skupine s PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu ■ (95 % CI: ■), p ■, ■. V prípade analýzy podskupiny dochádza k oddeleniu kriviek po približne ■ mesiacoch, čo zodpovedá oneskorenému účinku imunoterapie.

V celkovej populácii podľa DR je proporcionálna rizík v ukazovateľoch účinnosti zachovaná, avšak vo výsledkoch analýz podskupín nie sú výsledky testu proporcionality dostupné. Na základe kríženia KM kriviek v ukazovateľoch OS a PFS však predpokladáme, že predpoklad proporcionality rizík v týchto ukazovateľoch dodržaný nebol, čo vyvoláva neistotu pri interpretácii výsledkov analýzy podskupín.

V sekundárnom ukazovateli PFS bol v čase finálnej analýzy medián PFS ■ mesiacov v ramene SER + KPT + ETO a ■ mesiacov v ramene PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu ■ (95 % CI: ■), p ■, ■. Po 12 mesiacoch od začatia liečby bola miera PFS ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO). Po 24 mesiacoch predstavovala ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO) a po 36 mesiacoch miera PFS predstavovala ■ % (v ramene SER + KPT + ETO) a ■ % (PLA + KPT + ETO).

V analýze podskupín (podskupina neázijskej populácie) bol medián PFS ■ mesiacov (95 % CI: ■) v skupine SER + KPT + ETO a ■ mesiacov (95 % CI: ■) v skupine s PLA + KPT + ETO. Stratifikovaný HR predstavoval hodnotu ■ (95 % CI: ■), p = ■, ■.

Priemerné zmeny najmenších štvorcov do 18. týždňa oproti začiatku liečby boli vo funkčných a symptomatických doménach v EORTC QLQ-C30, symptomatických doménach v QLQ-LC13 a v hodnotách VAS EQ-5D-5L medzi ramenami porovnateľné. Skóre v dotazníku EQ-5D-5L a EORTC-QLQ-C30 stúpalo od 3. cyklu. Skóre dotazníka EORTC QLQ-LC13 vykazovalo počas celého sledovania minimálne zmeny a podobný trend medzi oboma ramenami. DR dodal nekompletné dáta analýzy kvality života, vrátane grafických znázornení výsledkov veľmi nízkej kvality, čo považujeme za neštandardné. Z grafov je však možné usúdiť podobný profil kvality života medzi intervenciou a komparátorom – rozdiely medzi ramenami považujeme za štatisticky nevýznamné.

V prípade AE súvisiacich s liečbou bolo sledovaných celkom ■■■ % v ramene SER + KPT + ETO a ■■■ % v ramene PLA + KPT + ETO. V ukazovateľoch AE  $\geq 3$ . stupňa bolo sledovaných ■■■ % v ramene SER + KPT + ETO a ■■■ % v ramene PLA + KPT + ETO, závažných AE ■■■ % v ramene SER + KPT + ETO a ■■■ % v ramene PLA + KPT + ETO. AE vedúce k úmrtiu a AE vedúce k ukončeniu liečby ■■■■■■■■■■ v ramene SER + KPT + ETO. Akékoľvek AESI stupňa  $\geq 3$  nastali v 10,5 % prípadov v ramene SER + KPT + ETO a v 6,6 % prípadov v ramene PLA + KPT + ETO. Imunitné podmienené AESI stupňa  $\geq 3$  boli hlásené u 10,3 % pacientov v ramene SER + KPT + ETO a u 6,6 % pacientov v ramene PLA + KPT + ETO. Medzi konkrétne reportované AESI (akéhokoľvek stupňa) patrili hypotyreóza (11,8 % vs. 1,5 %) a hypertyreóza (9,3 % vs. 3,1 %) – v oboch prípadoch prevažovali v ramene SER + KPT + ETO. V neázijskej populácii bolo pozorovaných vo všeobecnosti ■■■■■ AE súvisiacich s liečbou ako v populácii ITT bez ohľadu na rasu. Rozdiely v ne-ázijskej populácii oproti populácii ITT bez ohľadu na rasu boli najmä v ukazovateľoch ■■■■■ a ■■■■■, kedy prevažovali v ramene PLA. Najčastejšie AE súvisiace s liečbou boli ■■■, ■■■■■ a ■■■■■ (vo všetkých prípadoch mierne prevažovali v ramene ■■■■■).

Internú validitu štúdie ASTRUM-005 hodnotíme ako dostatočnú. Počet dosiahnutých udalostí bol dostatočný na to, aby sa výsledky dali považovať za zrelé. Externú validitu štúdie ASTRUM-005 považujeme v slovenskom kontexte za dostatočnú. V štúdií ASTRUM-005 evidujeme vysoké zastúpenie pacientov ázijskej rasy, ale neočakávame, že by to malo významný vplyv na výsledok porovnania účinnosti medzi ramenami (aj na základe výsledkov analýzy podskupiny neázijskej rasy, ktoré boli konzistentné s ITT populáciou). Interpretácia výsledkov analýzy subpopulácie je spojená s neistotou pre pravdepodobne nedodržaný predpoklad proporcionality rizík z dôvodu pozorovaného kríženia kriviek. Limitáciou štúdie je, že poskytuje výsledky len voči režimu KPT + ETO – CPT nebola v štúdií používaná. DR nepredložil nepriame porovnanie intervencie voči CPT + ETO, podobnú účinnosť komparátorov predpokladal na základe dodanej poolovanej analýzy. Validita poolovanej analýzy dodaná DR na preukázanie non-inferiority KPT + ETO voči CPT + ETO je však na nízkej úrovni, v publikácii chýba dostatočne uvedená metodika a komplexné numerické výsledky so štatistickým spracovaním. Preto sme ako dodatočný dôkaz použili NMA z hodnotenia NIHO lieku Tecentriq (L168). Na základe výsledkov NMA porovnávajúcej účinnosť KPT + ETO voči CPT + ETO uvedenej v hodnotení Tecentriq L168 v rovnakej indikácii považujeme KPT + ETO a CPT + ETO za podobne účinné režimy a prínos intervencie považujeme za preukázaný voči obojkom komparátorom, napriek absencii nepriameho porovnania SER + KPT + ETO voči CPT + ETO.

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

DR predložil v žiadosti farmarkoekonomický model (FEM) nastavený v scenári jednosmernej analýzy citlivosti (OWSA; z angl. one-way sensitivity analysis). DR bol dňa 02.03.2026 vyzvaný prostredníctvom výzvy na opravu č. 1 na objasnenie daného nastavenia, pričom mu bolo zdôraznené preferované nastavenie FEM v deterministickom scenári. DR na výzvu na opravu č. 1 odpovedal dňa 31.03.2026 a dodal aktualizovaný FEM v nastavení deterministického scenára. Za základný scenár DR z toho dôvodu považujeme FEM dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 1.

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (PSM; z angl. partition survival model). FEM rozlišuje 5 stavov: prežívanie bez progresie ochorenia (PF; z angl. progression free), prežívanie po progresii ochorenia (PD; z angl. progressed disease) a smrť, pričom v stavoch PFS a PD rozlišuje pacientov na liečbe a pacientov bez liečby. Rozdelenie medzi tieto stavy je dané krivkami celkového prežitia (OS), prežitia bez progresie (PFS) a času zotrvania na liečbe (ToT). Model zahŕňa oba relevantné komparátory: kombináciu KPT + ETO a kombináciu CPT + ETO. Medzi ďalšie nastavenia patrí zvolená perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti, časový horizont 20 rokov, dĺžka cyklu predstavuje 1 týždeň, vo FEM je aplikovaná korekcia na polovicu cyklu a diskontácia pre prínosy a náklady vo výške 5 %.

DR vo FEM modeluje prínosy na základe KM dát štúdie ASTRUM-005 z času zberu údajov v 06/2022 (DCO 2022) s mediánom dĺžky sledovania 19,7 mesiaca pre populáciu ITT, pričom poskytol aj výsledky pre subpopuláciu nezázijskej populácie pacientov ako alternatívny scenár. Náklady na intervenciu, komparátory a následnú liečbu sú modelované prostredníctvom príslušného dávkovania a aplikované pre pacientov na liečbe v adekvátnom stave.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** aplikovanie korekcie na polovicu cyklu, napriek tomu, že to pri zvolení krátkeho cyklu považujeme za neštandardné. Pri modelovaní počtu pacientov v jednotlivých stavoch a z toho vyplývajúcom modelovaní nákladov aplikuje DR korekciu na polovicu cyklu aj napriek použitiu cyklu v dĺžke 1 týždňa. V prípade podávania SER uvedené nastavenie považujeme za nesprávne, keďže sa SER podáva jednorazovo na začiatku cyklu a počet pacientov, ktorým bola liečba podaná z toho dôvodu nie je potrebné upravovať. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.
- **Ostatné nastavenia akceptujeme.** Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. PSM model je v onkológii štandardne používaným typom modelu v ekonomických hodnoteniach. Evidujeme, že pre anglickú agentúru NICE DR predložil rovnaký typ modelu. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou. Zvolená dĺžka cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie.

### 5.1.2 Populácia

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

### 5.1.3 Klinická účinnosť

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR napriek tomu, že sme vo FEM identifikovali staršie KM dáta (DCO2022). Po porovnaní s KM dátami z finálneho DCO (2024) nepredpokladáme relevantný vplyv aktualizácie KM dát na výsledok nákladovej efektívnosti.

### 5.1.4 Klinická bezpečnosť

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

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Neakceptujeme** hodnoty kvality života predložené DR, model sme upravili. Hodnoty použité DR pochádzajú zo štúdie ASTRUM-005, v ktorej boli pôvodne zozbierané prostredníctvom dotazníka EQ-5D-5L a následne namapované na dotazník typu EQ-5D-3L. Pri porovnaní s hodnotami utilít v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v predmetnej indikácii (hodnotenie NIHO L168 a L172A) evidujeme, že hodnoty predložené DR sú výrazne vyššie. V podobnom kontexte sa vyjadruje aj externá hodnotiacia skupina (EAG; z angl. external assessment group) pre NICE v hodnotení SER v predmetnej indikácii, ktorá porovnávala hodnoty utilít predložené DR s dostupnými literárnymi zdrojmi [36, s. 392]. Zároveň evidujeme, že DR aplikovaná hodnota utility v stave PFS je vyššia ako hodnota utility všeobecnej populácie (0,829) [37]. NICE EAG v analýze scenárov zvažovala utility zo zdrojov Nafees et al. [38] alebo Chouiad et al. [39], ktoré by zvýšili ICUR SER + KPT + ETO voči obom komparátorom približne o 54,0-tisíc €/QALY v prípade hodnôt podľa Nafees et al. a o 29,8-tisíc €/QALY v prípade hodnôt podľa Chouaid et al. Zvolili sme nastavenie podľa hodnotenia NIHO L172A, ktoré je najkonzervatívnejšie zo všetkých zvažovaných. Táto zmena mala za následok navýšenie ICUR voči KPT + ETO o ■■■ €/QALY a voči CPT + ETO o ■■■ €/QALY. Sumarizačná tabuľka s hodnotami utilít je uvedená nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Sumarizačná tabuľka hodnôt kvality života

	PF	PD	Zdroj
Hodnotenie NIHO L203 (Hetrionify)	0,838	0,805	Predložené nastavenie DR
Hodnotenie NIHO L168 (Tecentriq)	0,7375	0,7276	[1]
<b>Hodnotenie NIHO L172A (Imfinzi)</b>	■■■	■■■	[17]
Analýza scenárov NICE (Nafees et al., 2008)	0,673	0,473	[36, s. 457]
Analýza scenárov NICE (Chouaid et al., 2013)	0,71	0,67	[36, s. 457]

### 5.1.6 Náklady

#### Čas na liečbe (TOT; z angl. time on treatment)

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

#### Náklady na intervenciu a komparátory

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

## Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v následnej liečbe modeluje aj režim kombinácie cyklofosfamidu, doxorubicínu a vinkristínu v miere 3 %. Evidujeme, že vinkristín v čase podania žiadosti bol liečbou hrazenou nad rámec VZP, avšak v súčasnosti (04/2026) už nie je liečbou hrazenou nad rámec VZP a ani liečbou hrazenou z VZP. Z dôvodu, že tento režim v následnej liečbe predstavuje podiel iba vo výške 3 %, nepredpokladáme významný vplyv tejto zmeny tohto nastavenia na ICUR.

## Ostatné náklady

**Akceptujeme** modelovanie nákladov na manažment/zdravotnú starostlivosť v stavoch na liečbe a bez liečby podľa nastavenia DR. DR vo FEM aplikuje frekvencie jednotlivých výkonov a percentuálne zastúpenie pacientov, u ktorých je daný výkon v priebehu, resp. po ukončení liečby, vykázaný, na základe expertného dopytovania. Náklady DR prevzal z databázy jednotkových nákladov MZ SR. Napriek akceptovaniu nastavenia DR evidujeme diskrepanciu medzi nastavením DR a hodnotami použitými v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v predmetnej indikácii (ES-SCLC). V hodnotení NIHO L192 (Imfinzi) boli použité priemerné hodnoty nákladov na zdravotné stavy z hodnotení NIHO č. 26A, 26B, 26C, 35A, 56 a 75, ktoré boli pri prepočte na cyklus nižšie ako hodnoty predložené DR v predmetnej žiadosti [40]. V hodnotení NIHO L172 evidujeme vyššie hodnoty na zdravotnú starostlivosť pacientov na liečbe ako u pacientov bez liečby, čo je v tiež v rozpore s nastavením DR v predmetnej žiadosti [17]. Preferovali zjednotené hodnoty na zdravotnú starostlivosť v rámci predmetnej indikácie. Nastavenie DR však akceptujeme, keďže nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný vplyv na výsledok.

## Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Akceptujeme** spôsob zahrnutia odpadu za SER v základnom scenári DR. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR zapracoval náklady na odpad zaokrúhlením priemernej dávky v štúdií ASTRUM-005 na celé balenia. Za vhodnejšie považujeme zahrnutie odpadu využitím priemernej dávky SER modelovanej prostredníctvom log-normálneho rozdelenia hmotnosti pacientov podľa dávky. Nastavenie DR však akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

### 5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

#### Fungovanie modelu a kvalita FER

V pôvodne predloženej žiadosti sme evidovali viacero zásadných nepresností, vrátane diskrepancií medzi FER a FEM. Z toho dôvodu bol DR vyzvaný prostredníctvom výzvy na opravu č. 1 o nasledovné: doplniť do FEM KM dáta zodpovedajúce parametrizáciám uvádzaným vo FER, resp. vo FEM, vrátane počtu pacientov v riziku, všetkých ukazovateľov a analyzovaných podskupín; doplniť FEM o vizuálne znázornenie predložených KM dát a všetkých základných typov parametrizácií; vysvetliť dôvod nastavenia OWSA v základnom scenári DR namiesto deterministického scenára. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 predložil aktualizovaný FEM, kde doplnil požadované dáta. FEM napriek tomu obsahoval určité technické aspekty, ktoré komplikovali prácu, ako napr. uvádzanie spojených nákladov na podanie pre predmetnú líniu a následnú liečbu alebo nerozdelenie diskontovaných QALY na jednotlivé stavy. Evidujeme tiež, že DR porovnával riziko úmrtia všeobecnej populácie s rizikom úmrtia v štúdií ASTRUM-005 tak, že neovplyvňoval modelovanie celkového prežívania pacientov vo FEM. Preferujeme priame zapracovanie limitácie mortality všeobecnej populácie do modelovania celkového prežívania pacientov tak, aby flexibilne reagovalo na prípadné úpravy.

Z uvedeného vyplýva, že predložený FER a FEM bol vysoko neprehľadný. Overovanie adekvátnych nastavení je v takýchto prípadoch časovo náročnejšie, pričom je prítomné riziko, že nebudú odhalené všetky relevantné faktory potenciálne ovplyvňujúce výsledok nákladovej efektívnosti.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, SER s požadovanou úhradou vo výške 1 271,54 €/balenie v porovnaní s komparátormi KPT + ETO a CPT + ETO nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. môže byť maximálna výška úhrady za jedno balenie lieku Hetronify v indikácii ES-SCLC maximálne vo výške 939,36 €/balenie, čo znamená zľavu oproti požadovanej úhrade vo výške 26,1 %.

Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

	SER + KPT + ETO	KPT + ETO	CPT + ETO
<b>Dĺžka života (roky - nediskontované)</b>			
Spolu	2,04	1,37	1,37
<b>Prínosy (QALY)</b>			
PFS	0,696	0,356	0,356
PD	0,765	0,651	0,651
Spolu	1,46	1,01	1,01
<b>Náklady (€)</b>			
PFS			
Náklady na lieky	72 010	491	416
Náklady na podanie	492	714	352
PD			
Náklady na lieky	2 280	1 839	1 839
Náklady na podanie	1 031	470	832
Náklady na manažment a terminálnu liečbu	3 107	2 358	2 358
Náklady na nežiaduce udalosti	1 162	1 064	1 064
Spolu (celkové náklady)	80 081	6 936	6 861
<b>SER + KPT + ETO vs.</b>		<b>KPT + ETO</b>	<b>CPT + ETO</b>
Inkrementálne QALY		0,45	0,45
Inkrementálne náklady (€)		73 145	73 220
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>161 118</b>	<b>161 283</b>
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>6</sup>		120 072	120 072

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

### 5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy s nezverejneným vplyvom:

- Úprava hodnôt utilít podľa hodnotenia NIHO L172A (■ €/QALY voči komparátoru KPT + ETO a ■ €/QALY voči komparátoru CPT + ETO).

<sup>6</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

### 5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje SER ICUR voči KPT + ETO vo výške ■ €/QALY a voči CPT + ETO vo výške ■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 120,0-tisíc €/QALY. SER dosahuje klinický prínos voči KPT + ETO aj CPT + ETO + ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ € voči KPT + ETO a ■ € voči CPT + ETO.

**Aby bol liek Hetronifly nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 271,54 €/balenie.**

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

	SER + KPT + ETO	KPT + ETO	CPT + ETO
<b>Dĺžka života (roky - nediskontované)</b>			
Spolu	■	■	■
<b>Prínosy (QALY)</b>			
PFS	■	■	■
PD	■	■	■
Spolu	■	■	■
<b>Náklady (€)</b>			
PFS			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
PD			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
Náklady na manažment a terminálnu liečbu	■	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■	■
<b>SER + KPT + ETO vs.</b>			
Inkrementálne QALY		■	■
Inkrementálne náklady (€)		■	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>			
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>7</sup>		120 072	120 072

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

### 5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

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

<sup>7</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

Tabuľka 15: 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.
<b>Nízka až mierna</b>	<b>Bez potreby dodatočnej zľavy</b>
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu.** To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z toho dôvodu nepovažujeme za potrebné požadovať dodatočnú zľavu od DR (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*).

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

#### 6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

**Neakceptujeme** údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu, ako aj spôsob tohto výpočtu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

**Neakceptujeme** spôsob výpočtu pacientov podľa základného scenára DR. DR majoritne vychádza z externého dopytovania troch oslovených odborníkov z anonymizovaných pôsobísk. Spôsob výpočtu DR uvádzame v tabuľke nižšie (

- ). Na základe metodologickej príručky (MP) o podrobnostiach FER preferujeme počítať pacientov vhodných na liečbu ako pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) [41]. Z toho dôvodu sme pristúpili k výpočtu pacientov vhodných na liečbu podľa hodnotenia NIHO L168 (Tecentriq) v predmetnej indikácii [1]. Podrobný spôsob výpočtu je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Pre výpočet medziročného nárastu PBVL na nasledujúce roky sme použili dáta predpokladanej miery incidencie podľa Národného onkologického registra SR (NOR SR) (MKCH-10: C34) za roky 2021 – 2030. Predikcia NIHO je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 17).
- **Neakceptujeme** mieru penetrácie podľa základného scenára DR. DR aplikuje v modeli BIA penetráciu vo výške 50 % v prvý rok, 75 % v druhý rok a maximálnu mieru penetrácie vo výške 100 % dosiahnutú v treťom roku. Z dôvodu, že v čase hodnotenia predmetnej žiadosti konania kategorizácie liekov Tecentriq a Imfinzi v podobnej indikácii stále prebiehali, predpokladáme maximálnu mieru penetrácie v treťom roku vo výške ■■■ % (PBVL) a ■■■ % v prvý rok (PSVL) (Tabuľka 18).
- **Neakceptujeme** dátum vstupu lieku Hetronifly do ZKL podľa základného scenára DR od 03/2026. Takýto odhad považujeme vzhľadom na čas publikácie predmetného hodnotenia za nereálny. Z toho dôvodu reportujeme dopad na rozpočet vo forme plávajúcich rokov, ktoré sú menej závislé od neistého termínu vstupu. Výsledky môžu byť ovplyvnené zmenami v počte PBVL a PSVL medzi analýzou a skutočným vstupom do ZKL, avšak vzhľadom na očakávaný malý dopad týchto zmien ich nepovažujeme za významnú limitáciu.

**Neakceptujeme** zahrnutie nákladov na AE, administráciu liečiva a manažment pacientov do sumárnych výsledkov BIA. Na základe MP má byť dopad na rozpočet prezentovaný z perspektívy nového lieku, nie z celkovej perspektívy liečby indikácie [41]. Z toho dôvodu preferujeme modelovanie nákladov na intervenciu, resp. nákladnú liečbu, bez dodatočných nákladov na manažment pacienta alebo AE.

Tabuľka 16: Spôsob výpočtu pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO

Riadok	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovanej indikácie	% podiel	Absolútny počet	Zdroj
<b>PBVL 1 - novosprogreďovaní v roku 2026</b>				
a	Počet všetkých prevalentných pacientov v r. 2025			Tecentriq L168
b = % podiel * a	z toho dospelí pacienti			Tecentriq L168
c = % podiel * b	z toho pacienti so SCLC			Tecentriq L168
d = % podiel * b	pacienti v štádiu LS-SCLC			Tecentriq L168
e = % podiel * b	z toho progredujúci do ES-SCLC			Tecentriq L168
f = % podiel * e	z toho pacienti s ECOG 0 - 1			Tecentriq L168
g = % podiel * h	z toho vhodní na chemoimunoterapiu			Tecentriq L168
h = % podiel * g	<b>PBVL 1</b>			Tecentriq L168
<b>PBVL 2 - novodiagnostikovaní v roku 2026</b>				
i	Počet novodiagnostikovaných pac v r. 2026		3 293	NOR SR
j = % podiel * i	z toho dospelí pacienti			Tecentriq L168
k = % podiel * j	z toho pacienti so SCLC			Tecentriq L168
l = % podiel * k	z toho pacienti v štádiu ES-SCLC			Tecentriq L168
m = % podiel * l	z toho pacienti s ECOG 0 - 1			Tecentriq L168
n = % podiel * m	z toho vhodní na chemoimunoterapiu			Tecentriq L168
o = % podiel * n	<b>PBVL 2</b>			Tecentriq L168
p = h + o	<b>PBVL 1 + 2 pre rok 2026</b>			Tecentriq L168
<b>PSVL = Novodiagnostikovaní pacienti v 2025, ktorí sú nepredliečení v roku 2026</b>				
q	Počet novodiagnostikovaných pacientov s LC v 2025		3 266	NOR SR
r = % podiel * q	z toho dospelí pacienti			Tecentriq L168
s = % podiel * r	z toho pacienti so SCLC			Tecentriq L168
t = % podiel * s	z toho pacienti v štádiu ES-SCLC			Tecentriq L168
u = % podiel * t	z toho nepredliečených pacientov			Tecentriq L168
v = % podiel * u	z toho pacienti s ECOG 0 - 1			Tecentriq L168
w = % podiel * v	z toho vhodní na chemoimunoterapiu			Tecentriq L168
x = % podiel * w	<b>PSVL pre rok 2026</b>			Tecentriq L168
y = p + x	<b>PBVL + PSLV = Cieľová populácia</b>			-

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

Tabuľka 17: Výpočet medziročného nárastu podľa NIHO

Údaje z literatúry (novodiagnostikovaní pacienti)		
rok	počet pacientov	zdroj
2021	3 113	NOR SR/NCZI
2022	3 154	NOR SR/NCZI
2023	3 191	NOR SR/NCZI
2024	3 233	NOR SR/NCZI
2025	3 266	NOR SR/NCZI
2026	3 293	NOR SR/NCZI
2027	3 320	NOR SR/NCZI
2028	3 349	NOR SR/NCZI
2029	3 377	NOR SR/NCZI
2030	3 402	NOR SR/NCZI

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

Tabuľka 18: NIHO odhadované počty liečených pacientov - rozpočítané na plávajúce roky

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
<b>PSVL</b>					
PSVL – cieľová populácia	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu pre PSQL	■	■	■	■	■
Počet PSQL začínajúcich liečbu intervenciou	■	■	■	■	■
<b>PBVL</b>					
PBVL – cieľová populácia	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu pre PBVL	■	■	■	■	■
Počet PBVL začínajúcich liečbu intervenciou	■	■	■	■	■
<b>Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou</b>	■	■	■	■	■

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

### 6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že 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 sumárnu úhradu za liečbu liekom Hetronifly pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ■. € a čistý dopad liečby liekom Hetronifly vo výške ■. €. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie lieku na trh aj vzhľadom na prebiehajúce konania o kategorizácii liekov Tecentriq a Imfinzi v podobnej indikácii. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
<b>Náklady na liek Hetronifly pri požadovanej úhrade (1 272 €)</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na liek Hetronifly pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■
Náklady na KPT + ETO v kombinácii s intervenciou	■	■	■	■	■
<b>Hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu KPT + ETO/CPT + ETO*	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

\*Modelované v pomere 50:50

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
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
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 SER + KPT + ETO v celkovom prežívaní a prežívaní bez progresie, čo môže mať pozitívny vplyv na zdravie a kvalitu života pacienta a jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie SER. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že očakáva významný klinický prínos liečiva v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou na Slovensku v predmetnej indikácii.

### 7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa klinického odborníka je implementácia imunoterapie do liečby ES-SCLC nevyhnutná.

### 7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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.).

## 7.2. Organizačné aspekty

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

Liek Hetronifly je na intravenózne použitie, predpokladáme ambulantné podanie alebo podanie počas hospitalizácie zdravotníckym pracovníkom. Počiatočná rýchlosť infúzie sa má nastaviť na 100 ml za hodinu. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky nasledujúce infúzie sa môžu skrátiť na 30 minút ( $\pm 10$  minút). Ak sa podáva v kombinácii s chemoterapiou, serplulimab sa má podať ako prvý a v ten istý deň má nasledovať chemoterapia. Pre každú infúziu použite samostatné infúzne vaky. Liek sa nesmie podávať ako intravenózna push alebo bolusová injekcia. Celková potrebná dávka serplulimabu sa má zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % roztok) [13].

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že keďže sa jedná o trojdňový režim, pacienti často preferujú podávanie počas trojdňovej hospitalizácie.

Neočakávame významné navýšenie organizačnej záťaže, nakoľko ide o pridanie serplulimabu k zaužívanému chemoterapeutickému režimu. Môže však predstavovať potrebu zaškolenia zdravotníckych pracovníkov.

### 7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liečbu indikuje onkológ a je podmienená výkonnostným stavom pacienta (ECOG) 0-1. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne, navrhované preskripčné obmedzenie: onkológ. DR zároveň v IO navrhuje ďalšie podmienky vyplývajúce z inklúzných/exklúzných kritérií štúdie ASTRUM-005, ku ktorým sa bližšie vyjadrujeme v časti 0

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že hodnotené liečivo by mal predpisovať klinický onkológ so skúsenosťami s aplikáciou systémovej onkologickej 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 hradená liečba imunoterapiou v hodnotenej indikácii, ktorá je odporúčaná podľa medzinárodných postupov. V súčasnosti majú pacienti prístup k chemoterapeutickej liečbe, neidentifikovali

sme skupiny pacientov s obmedzenou dostupnosťou k tejto liečbe. Neboli identifikované faktory, ktoré môžu rovný prístup k technológii obmedziť.

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku sa nevieme vyjadriť k vplyve technológie na prácu a každodenný život z pohľadu pacientov. Prínos v kvalite života nebol preukázaný, z hodnotených údajov nie je konštatovať, či bude mať technológia v tomto aspekte prínos.

### **7.3.4 Komunikácia doktor-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 patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)**

SER + ETO + KPT 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 SER a počas minimálne 6 mesiacov po jeho poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití SER u gravidných žien a nie je známy vplyv na fertilitu. Je však známe, že ľudské IgG prechádza placentárnou bariérou a SER je IgG4, preto má potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod. Nie je známe, či sa SER vylučuje do ľudského materského mlieka [13].

## **7.4. Právne aspekty**

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

## 8. Zdroje

- [1] Janáková K., Piroš M., Juračka M., Grajcarová L.: Liečivo atezolizumab (Tecentriq) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu. Štandardné hodnotenie lieku číslo L168; 2025; Bratislava: NIHO.
- [2] NCZI; Národný onkologický register - Vývoj incidencie podľa diagnóz. Dostupné 10/2025 z <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/vyvoj/1997-2012/diagnozy>
- [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 published 15 September 2020. Originally published in 2018 – *Ann Oncol* (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237. Dostupné 08/2025 z <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [4] Šandorová M: Paraneoplastické syndrómy; *Onkológia* (Bratisl.), 2010; roč. 5 (6): 348–351; Dostupné 10/2025 z <https://www.solen.sk/storage/file/article/e2b5e5640bb90ac7bd285cc06e9de74d.pdf>
- [5] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. 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 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
- [6] Union for International Cancer Control; dostupné v 11/2022 z <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours8th-edition>
- [7] ESMO; Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-853. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.207; Dostupné 10/2025 z <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9464246/>; V hodnotení použité aj supplementum publikácie dostupné z [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/9464246/bin/NIHMS1832584-supplement-Supplementary\\_Data.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/9464246/bin/NIHMS1832584-supplement-Supplementary_Data.pdf)
- [8] Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018 Jul;23(7):844-848. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0659. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650687; PMCID: PMC6058324.
- [9] Pešek M: Malobuněčný karcinóm pľúc, súčasná liečba a perspektivy; *Onkologie*. 2023;17(3):175-179; Dostupné 10/2025 z <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2023/03/08.pdf>
- [10] NCCN Guidelines Version 4.2025, Small Cell Lung Cancer ; Dostupné 10/2025 z [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- [11] MZ SR; Schválené postupy na výkon prevencie, štandardné diagnostické postupy a štandardné terapeutické postupy. Dostupné 10/2025 na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [12] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Hetronifly; Dostupné 10/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37878>; Plné znenie dodané cez neverejnú časť kategorizačného portálu MZ SR.
- [13] EMA; Hetronifly: Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné 11/2025 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_sk.pdf)
- [14] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Kabi; Dostupné 11/2025 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00835353.pdf>
- [15] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Etopozid Accord; Dostupné 11/2025 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00831080.pdf>
- [16] EMA; Hetronifly: Authorisation details. Dostupné 11/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hetronifly#authorisation-details>
- [17] Zagrapanová 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.
- [18] ADC.sk; Súhrn charakteristických vlastností lieku Cisplatin EBEWE; Dostupné 11/2025 z <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html>
- [19] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii; Dostupné 11/2025 z <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [20] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Zoznam liekov hrađených nad rámec kategorizácie, Zoznam platný od 2. 4. 2025; Dostupné 11/2025 z <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [21] MZ SR; ZM - Žiadosť o zmenu charakteristik referenčnej skupiny, ID návrhu 36642; Dostupné 11/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36642>

- [22] MZ SR; ZM - Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny, ID návrhu 36324; Dostupné 01/2026 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36324>
- [23] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Irinotecan Viatrix; Dostupné 11/2025 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00807098.pdf>
- [24] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR; Dostupné 10/2025 z [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [25] EMA; Topotecan Hospira: Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné 11/2025 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/topotecan-hospira-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/topotecan-hospira-epar-product-information_sk.pdf)
- [26] DR; HLX10-005-SCLC-301 (Astrum-005). A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study To Compare Clinical Efficacy And Safety Of HLX10 In Combination With Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) In Previously Untreated Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). Neverejný report klinickej štúdie. Poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny portálu kategorizácie.
- [27] Jiang S, Huang L, Zhen H, Jin P, Wang J, Hu Z. Carboplatin versus cisplatin in combination with etoposide in the first-line treatment of small cell lung cancer: a pooled analysis. *BMC Cancer*. 2021 Dec 7;21(1):1308. doi: 10.1186/s12885-021-09034-6. PMID: 34876060; PMCID: PMC8650295.
- [28] Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, Ji Y, Dvorkin M, Shi J, Pan Z, Shi J, Wang X, Bai Y, Melkadze T, Pan Y, Min X, Viguro M, Li X, Zhao Y, Yang J, Makharadze T, Arkania E, Kang W, Wang Q, Zhu J; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial – SUPPLEMENTARY MATERIAL. *JAMA*. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232. doi: 10.1001/jama.2022.16464
- [29] Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, Ji Y, Dvorkin M, Shi J, Pan Z, Shi J, Wang X, Bai Y, Melkadze T, Pan Y, Min X, Viguro M, Li X, Zhao Y, Yang J, Makharadze T, Arkania E, Kang W, Wang Q, Zhu J; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232. doi: 10.1001/jama.2022.16464. STUDY PROTOCOL v.4.0.
- [30] Cheng Y, Zhang S, Han L, Wu L, Chen J, Zhao P, Sun H, Wen G, Ji Y, Zimina A, Shi J, Pan Z, Shi J, Wang X, Bai Y, Melkadze T, Pan Y, Min X, Viguro M, Li X, Zhao Y, Yang J, Makharadze T, Arkania E, Yu H, Li J, Yang F, Yang X, Ling C, Wang Q, Shan Y, Zhu J; ASTRUM-005 Study Group. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *Cancer Commun (Lond)*. 2025 Aug;45(8):990-1009. doi: 10.1002/cac2.70032.
- [31] ATEZOLIZUMAB IN UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, Network meta-analysis report; Dokument dodaný cez neverejnú časť kategorizačného portálu MZ SR, konanie lieku Tecentriq, ID: 36324.
- [32] Ying Cheng, Liang Han, Lin Wu, Jun Chen, Hongmei Sun, Guilan Wen, Yinghua Ji, ... Show All ... , Anastasia V. Zimina, Jianhua Shi, Zhijie Pan, Jinsheng Shi, Xicheng Wang, Yuansong Bai, Tamar Melkadze, Yueyin Pan, Xuhong Min, Maksym Viguro, Jing Li, Qingyu Wang, and Jun Zhu: Serplulimab vs. Placebo Combined with Chemotherapy as First-Line Treatment for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Extended Follow-up Results and Patient-Reported Outcomes from the International Phase 3 ASTRUM-005 Study – CONFERENCE ABSTRACT. 2024 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 31 – June 4, 2024.
- [33] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [34] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- [35] Cheng Y, Zhang S, Han L, Wu L, Chen J, Zhao P, Sun H, Wen G, Ji Y, Zimina A, Shi J, Pan Z, Shi J, Wang X, Bai Y, Melkadze T, Pan Y, Min X, Viguro M, Li X, Zhao Y, Yang J, Makharadze T, Arkania E, Yu H, Li J, Yang F, Yang X, Ling C, Wang Q, Shan Y, Zhu J; ASTRUM-005 Study Group. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial – SUPPLEMENTARY MATERIAL. *Cancer Commun (Lond)*. 2025 Aug;45(8):990-1009. doi: 10.1002/cac2.70032
- [36] NICE; Serplulimab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID6346] – COMMITTEE PAPERS. Dostupné dňa 16.04.2026 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11405/documents/committee-papers>
- [37] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.
- [38] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health & Quality of Life Outcomes*. 2008;6:84. Available from: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-84>.
- [39] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder G, Lester J, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(8):997 - 1003.
- [40] Oravcová V., Juračka M., Grajcarová L.: Liečivo durvalumab (Imfinzi) na liečbu dospelých pacientov s resekovateľným nemalobunkovým EGFR/ALK-negatívnym karcinómom pľúc, podávané neoadjuvantne v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a následne adjuvantne v monoterapii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L192; 2026; Bratislava: NIHO.

---

[41] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku; Dostupné dňa 16.04.2026 z [https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku\\_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx](https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx).

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

### 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Liečivo serplulimab (Hetronify) v kombinácii s etopozidom a karboplatinou na liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC) v prvej línii.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	MUDr. Michal Urda, PhD.
<b>Názov organizácie</b>	FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica
<b>Pracovná pozícia</b>	Primár oddelenia pneumológie a ftizeológie Pneumológ a ftizeológ, klinický onkológ
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input type="checkbox"/> <del>zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov</del> <input type="checkbox"/> <b>špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením</b> <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[REDACTED]
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<b>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Celkové prežítanie (OS)</li> <li>Štatisticky signifikantné predĺženie celkového prežítania</li> <li>Áno</li> </ol>

<p>2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b></p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	
<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 245 ročne</p> <p>2. Biomarker predikujúci lepšiu efektivitu z hľadiska celkového prežívania u pacientov so ES-SCLC v štúdiách s atezolizumabom, durvalumabom, serplulimabom žiaľ nebol identifikovaný</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nemám informácie o off-label používaní serplulimabu pri NSCLC/SCLC</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších línách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Najčastejšou formou biopsie a následnej histologickej verifikácie ES-SCLC je bronchoskopia. SCLC je typický centrálnym rastom vo veľkých dýchacích cestách.</p> <p>2. Po histologickej verifikácii sú pacienti s ES-SCLC liečení kombináciou platiny a etopozidu (4-6 cyklov).</p> <p>3. Nie. Nie sú potrebné. Plne akceptujeme ESMO odporúčania.</p> <p>4. Ak dôjde k relapsu po viac ako 3 mesiacoch re-treatment platina a etoposid. Ak dôjde k relapsu skôr topotecan, menej často režim CAV.</p>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Jedná sa o 3-oj dňový režim, pacienti často preferujú podávanie počas 3 dňovej hospitalizácie.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Kombinácia platina a etoposid je stará 4 dekády. Všeobecne sú výsledky „konvenčnej“ liečby veľmi neuspokojivé so žalosťným 1-ročným prežívaním. Dostupnosť imunoterapie v tejto indikácii je nevyhnutná.</p>
<p><b>F0007</b></p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Implementácia imunoterapie do liečby ES-SCLC je nevyhnutná.</p>
<p><b>G0009</b></p> <p>Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkológ so skúsenosťami s aplikáciou systémovej onkologickej liečby.</p>

<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Konvenčná“ liečba (platina a etoposid) prináša veľmi neuspokojivé výsledky so žalosným 1-ročným prežívaním</li> <li>• Implementácia imunoterapie do liečby ES-SCLC je nevyhnutná.</li> </ul>	
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 SER v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. DR kontaktoval NIHO prostredníctvom elektronickej pošty so žiadosťou o dodatočné objasnenie aspektov z danej výzvy na opravu (z toho dôvodu sa nejednalo o štandardnú žiadosť o súčinnosť). Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

### Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 02.03.2026	Dátum odpovede: 31.03.2026	
Doplnenie FEM o KM dáta zodpovedajúce parametrizáciám aplikovaným vo FEM a FER pre ukazovatele celkové prežívanie, prežívanie bez progresie, čas na liečbe. Zároveň požadujeme o vytvorenie grafov obsahujúcich spomínané KM dáta a súčasne všetky štandardné parametrizácie.	DR dodal aktualizovaný FEM v ktorom poskytol požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie relevancie výberu typu analýzy (OWSA) vo FEM v základnom scenári DR.	DR v aktualizovanom FEM nastavenie zmenil na deterministický scenár.	Odpoveď akceptujeme.
Žiadosť o zahrnutie všetkých štandardných typov parametrizácií v drop-down menu pre voľbu jednotlivých parametrizácií.	DR kontaktoval NIHO v rámci elektronickej pošty a objasnil, že FEM v základnom scenári zoznam parametrizácií v drop-down menu obsahuje. Zároveň nastavenie upravil v aktualizovanom FEM tak, aby bolo zrozumiteľnejšie.	Odpoveď akceptujeme.