

# Liečivo durvalumab (Imfinzi) na liečbu dospelých pacientov s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra, podávané neoadjuvantne v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou a následne adjuvantne v monoterapii

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

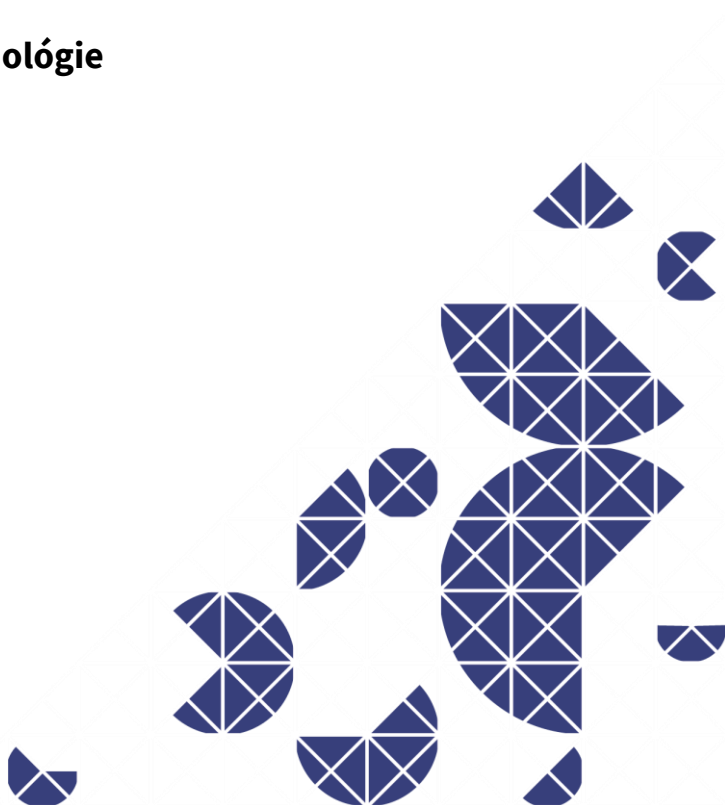
Číslo žiadosti:  
38930

ATC skupina:  
L01FF03

ŠÚKL kód:  
9354C

Publikované dňa:  
23.09.2026

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



## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **vyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Imfinzi v indikácii adjuvantná a neoadjuvantná liečba dospelých pacientov s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra. Liek Imfinzi pri požadovanej úhrade 1 744 € za balenie spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z.

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

### Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

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

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm močového mechúra (BC; z angl. Bladder Cancer) je závažnou malignitou močovej sústavy, ktorá až v 90 % prípadov vzniká nekontrolovateľným rastom buniek urotelu, resp. výstelky močového mechúra. BC zasahujúci do hlbších vrstiev svaloviny je definovaný ako svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra (MIBC, z angl. Muscle-Invasive Bladder Cancer). Najčastejším príznakom ochorenia je v počiatočnom štádiu bezbolestný výskyt krvi v moči a ďalšie ťažkosti spojené s močením. MIBC má tendenciu rýchlo rásť a šíriť sa do vzdialených orgánov aj po radikálnej liečbe. Pacienti majú aj napriek absolvovaniu radikálnej resekcie stále vysoké riziko relapsu ochorenia a ich 5-ročná miera prežívania v štádiu II je 70 %, zatiaľ čo v štádiu III je to 35 – 50 %. Pre pacientov na Slovensku je v súčasnosti dostupná a štandardne uhrádzaná neoadjuvantná (podaná pred podstúpením chirurgického zákroku) chemoterapia, bez možnosti podávania perioperačnej terapie, t. j. kombinovanej neoadjuvantnej a adjuvantnej (podanej po podstúpení chirurgického zákroku) terapie. Klinický odborník<sup>1</sup> považuje zabezpečenie dostupnosti perioperačnej terapie durvalumabom pre pacientov na Slovensku za kľúčové v danej indikácii.

- Hodnotený liečebný režim:

#### **Perioperačná terapia:**

- **Neoadjuvantná terapia**

- **DUR** = durvalumab
- **GEM** = gemcitabín
- **CPT** = cisplatina

- **Adjuvantná terapia**

- **DUR**

Liek Imfinzi nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. Orphan Status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).

- Komparátorom je režim:

- **Neoadjuvantná chemoterapia**

- **GEM**
- **CPT**

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie DUR k neoadjuvantnej chemoterapii v podobe GEM + CPT a súčasné pridanie následnej adjuvantnej terapie v podobe monoterapie DUR preukázalo prínos v liečbe dospelých pacientov s resekovateľným MIBC v porovnaní s neoadjuvantnou chemoterapiou GEM + CPT. Prínos bol preukázaný na základe randomizovanej nezaslepenej štúdie NIAGARA, ktorá porovnávala účinnosť**

<sup>1</sup> S identifikovaným konfliktom záujmov.

a bezpečnosť perioperačnej terapie (DUR + GEM + CPT → DUR, ďalej označované ako rameno DUR) voči komparátoru neoadjuvantnej terapie (GEM + CPT, ďalej označované ako rameno COM; z angl. Comparator - komparátor) u pacientov vhodných na RC, ktorí v minulosti nepodstúpili terapiu MIBC. Nižšie popisované ukazovatele boli vyhodnotené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením, pokiaľ nie je uvedené inak.

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival):** prínos v OS považujeme za preukázaný, je však spojený s neistotou vzhľadom na nezrelosť dát (v oboch ramenách bol pozorovaný nízky počet OS udalostí). Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien. Pomer rizík (**HR**, z angl. Hazard Ratio) OS bol **0,75**; 95 % interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI): 0,59 – 0,93;  $p = 0,01$ , rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný. Miera 2-ročného prežívania bola 82,2 % v ramene DUR a 75,2 % v ramene COM. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 46,3 mesiaca.
- **Prežívania bez udalosti (EFS, z angl. Event-Free Survival):** medián EFS v ramene DUR nebol dosiahnutý a v ramene COM bol medián EFS 46,1 mesiaca; **HR = 0,68** (95 % CI: 0,56 – 0,82;  $p < 0,01$ ), rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný. Miera 2-ročného EFS bola 67,8 % v ramene DUR a 59,8 % v ramene COM. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 42,3 mesiaca.
- **Kompletná patologická odpoveď (pCR, z angl. Pathological Complete Response):** hodnota relatívneho rizika (RR, z angl. Risk Ratio) bola 1,34 (95 % CI: 1,13 – 1,60). Podiel pCR bol 37,3 % (95 % CI: 33,2 – 41,6) v ramene DUR a 27,5 % (95 % CI: 23,8 – 31,6) v ramene COM. Uvedené výsledky pochádzajú z dodatočnej analýzy ukazovateľa pCR a majú deskriptívny charakter, v dôsledku čoho ich štatistická významnosť nebola vyhodnotená.
- **Kvalita života:** prínos považujeme za nepreukázaný, pridanie perioperačného DUR k neoadjuvantnej chemoterapii nemalo významný vplyv na kvalitu života na základe výsledkov dotazníka EORTC QLQ-C30. Rozdiel priemernej zmeny skóre od východiskovej hodnoty medzi ramenami (CFB; z angl. Change From Baseline) bol 1,6 (95 % CI: -0,44 – 3,69), pričom uvedený rozdiel nie je štatisticky ani klinicky významný. Čas do definitívneho zhoršenia bol porovnateľný medzi oboma ramenami. Kvalita života v neoadjuvantnej fáze bola nižšia v porovnaní s východiskovým stavom, v adjuvantnej fáze bol pozorovaný opätovný nárast smerom k východiskovému stavu.
- **Bezpečnosť:** perioperačná terapia DUR je spojená s vyšším výskytom imunitne podmienených nežiaducich udalostí (IMAEs; z angl. Immune-Mediated Adverse Events) (21 % v ramene DUR, 3 % v ramene COM), vyšším výskytom závažných nežiaducich udalostí (SAEs; z angl. Serious Adverse Events) (62 % v ramene DUR, 55 % v ramene COM), ako aj vyšším počtom nežiaducich udalostí (AEs; z angl. Adverse Events) vedúcich k ukončeniu liečby (21 % v ramene DUR, 15 % v ramene COM). Celkový podiel AEs, podiel AEs stupňa 3 a 4, ako aj podiel fatálnych AEs bol porovnateľný medzi oboma ramenami.
- **Limitáciou štúdie NIAGARA** je otvorený dizajn, nezrelosť dát OS a EFS, definícia EFS vzhľadom na možnosť vynechania alebo odmietnutia RC pacientom v štúdiu a nejasný individuálny príspevok neoadjuvantnej a adjuvantnej terapie k celkovému prínosu perioperačnej terapie, ktorý nie je vzhľadom na dizajn štúdie (prínos neoadjuvantnej a adjuvantnej terapie ako jedného celku) možné spoľahlivo posúdiť. Dôkaz zo štúdie NIAGARA zahŕňa iba pacientov, ktorí boli vhodní na absolvovanie RC a v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 1, účinok u pacientov podstupujúcich iný typ operácie alebo v horšom výkonnostnom stave nie je možné vyhodnotiť. Výsledky štúdie NIAGARA sú dôkazom o prínose DUR výhradne u pacientov, ktorí podstúpili RC a nie sú prenositeľné na pacientov, ktorí podstúpili inú formu chirurgického zákroku. Zdrojom neistoty je tiež miera prenositeľnosti charakteristík populácie zo štúdie NIAGARA na slovenskú patientsku populáciu.

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

- **Durvalumab v perioperačnej liečbe pri požadovanej výške úhrady 1 743,79 € za balenie, ktorá zodpovedá úhrade zdravotnej poisťovne (ÚZP), spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo liečivo DUR voči komparátoru GEM v kombinácii s CPT ICUR vo výške 51,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 72,0-tisíc €/QALY.
- V predložennom základnom scenári sme identifikovali nedostatok, ktorý sme upravili na klinicky hodnovernejší.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo DUR v perioperačnej liečbe ICUR voči neoadjuvantnému GEM v kombinácii s CPT vo výške 61,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 72,0-tisíc €/QALY. DUR

dosahuje klinický prínos voči GEM v kombinácii s CPT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je extrapolácia nezrelých klinických dát, ako aj zo samotný spôsob extrapolácie za využitia spline funkcií.
- Výsledky analýzy nákladovej efektívnosti sú limitované na pacientov, ktorí v rámci chirurgického zákroku podstupujú RC. Výsledky uvedených analýz nie sú voľne prenositeľné na populáciu pacientov podstupujúcich alternatívne chirurgické zákroky iné než RC.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za perioperačnú liečbu liekom Imfinzi v kombinácii neoadjuvantným GEM a CPT (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■■ € (z toho náklady na liek Imfinzi vo výške ■■■■ €) a čistý dopad perioperačnej liečby liekom Imfinzi v kombinácii s neoadjuvantne podaným GEM a CPT vo výške ■■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu veľkosti cieľovej populácie.

#### **Doplnenie indikačného obmedzenia:**

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Imfinzi sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 1, nakoľko uvedené ECOG skóre bolo inklúznym kritériom v štúdiu NIAGARA.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia 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 .....                                                                             | 7  |
| Časový priebeh hodnotenia .....                                                                   | 9  |
| Informácie o dokumente .....                                                                      | 10 |
| 1. Predmet hodnotenia .....                                                                       | 11 |
| 1.1. Výskumné otázky .....                                                                        | 11 |
| 1.2. Inklúzne kritériá .....                                                                      | 11 |
| 2. Metóda .....                                                                                   | 14 |
| 2.1. Výskumné podotázky .....                                                                     | 14 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....                                                   | 14 |
| 2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie .....                                            | 15 |
| 2.4. Metodické limitácie .....                                                                    | 15 |
| 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....                                         | 17 |
| 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....          | 17 |
| 3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....                                                    | 20 |
| 3.3. Opis intervencie (B0001) .....                                                               | 23 |
| 3.4. Registrácia technológií (A0020) .....                                                        | 24 |
| 3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021) .....                                                | 24 |
| 3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....                                             | 25 |
| 3.7. Relevantné komparátory (B0001) .....                                                         | 25 |
| 3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....                                         | 26 |
| 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....                                             | 28 |
| 4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....                                              | 28 |
| Výsledky účinnosti .....                                                                          | 33 |
| 4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....                                            | 37 |
| 4.3. Výsledky bezpečnosti .....                                                                   | 39 |
| 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....                                               | 41 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....                                                       | 46 |
| 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013) ..... | 46 |
| 5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006) .....                                | 55 |
| 5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) .....                                                       | 56 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....                                                            | 58 |
| 6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....                                                           | 58 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....                                | 60 |
| 7.1. Etická analýza .....                                                                         | 60 |
| 7.2. Organizačné aspekty .....                                                                    | 61 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....                                                            | 61 |
| 7.4. Právne aspekty .....                                                                         | 62 |
| 8. Zdroje .....                                                                                   | 63 |
| 9. Apendix .....                                                                                  | 66 |
| 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....                                     | 66 |
| 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....                         | 66 |
| 9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....                                  | 69 |
| 9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov .....                                   | 69 |
| 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....                                                    | 70 |

## Tabuľky

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....     | 11 |
| Tabuľka 2: TNM klasifikácia karcinómu močového mechúra .....      | 18 |
| Tabuľka 3: 5-ročná miera prežívania v jednotlivých štádiách ..... | 19 |
| Tabuľka 4: EAU odporúčania (2026) pre liečbu MIBC .....           | 20 |
| Tabuľka 5: Dávkovacie schémy pre GEM podľa DR .....               | 24 |

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií.....                                                                              | 28 |
| Tabuľka 7: Dávkovacie schémy v štúdií NIAGARA.....                                                                                  | 29 |
| Tabuľka 8: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá štúdie NIAGARA.....                                                                 | 31 |
| Tabuľka 9: Nežiaduce udalosti v populácii podľa skutočne podanej liečby (z angl. As-treated) <sup>a</sup> .....                     | 39 |
| Tabuľka 10: Nežiaduce udalosti v priebehu neoadjuvantnej liečby v populácii podľa skutočne podanej liečby (z angl. As-treated)..... | 40 |
| Tabuľka 11: Nežiaduce udalosti v priebehu adjuvantnej liečby v populácii podľa skutočne podanej liečby (z angl. As-treated).....    | 41 |
| Tabuľka 12: Prechody medzi jednotlivými zdravotnými stavmi s príslušným zdrojom pre výpočet prechodovej pravdepodobnosti.....       | 47 |
| Tabuľka 13: Štatistická zhoda TTR podľa AIC a BIC v ramene DUR.....                                                                 | 49 |
| Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....                                                | 55 |
| Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu .....                                                     | 56 |
| Tabuľka 16: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....                                                                 | 56 |
| Tabuľka 17: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO .....                                                                             | 59 |
| Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....                                          | 59 |

## Obrázky

|                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Obrázok 1: Algoritmus pre výber terapie pacientov s MIBC .....                                                                                                                                | 22 |
| Obrázok 2: Dizajn štúdie NIAGARA .....                                                                                                                                                        | 30 |
| Obrázok 3: Vstupné charakteristiky populácie v štúdií NIAGARA .....                                                                                                                           | 32 |
| Obrázok 4: Výsledky OS zo štúdie NIAGARA, populácia, ktorú bol úmysel liečiť (ITT; z angl. Intention To Treat), DCO 04/2024 .....                                                             | 33 |
| Obrázok 5: Detaily k výsledkom OS, ITT, DCO 04/2024 .....                                                                                                                                     | 34 |
| Obrázok 6: Výsledky EFS zo štúdie NIAGARA, ITT, DCO 04/2024 .....                                                                                                                             | 34 |
| Obrázok 7: Detaily k výsledkom EFS, ITT, DCO 04/2024 .....                                                                                                                                    | 34 |
| Obrázok 8: Post-hoc analýza senzitivity v ukazovateli EFS u pacientov, ktorí nepodstúpili RC .....                                                                                            | 35 |
| Obrázok 9: pCR v štúdií NIAGARA, ITT, DCO 04/2024 .....                                                                                                                                       | 35 |
| Obrázok 10: Miera vyplnenia dotazníkov kvality života a kompliance v štúdií NIAGARA, DCO 04/2024.....                                                                                         | 36 |
| Obrázok 11: Čas do definitívneho zhoršenia podľa výsledkov dotazníka EORTC QLQ-C30, DCO 04/2024.....                                                                                          | 36 |
| Obrázok 12: Čas do definitívneho zhoršenia na škále globálneho zdravotného stavu a bolesti podľa výsledkov dotazníka EORTC QLQ-C30, DCO 04/2024 .....                                         | 36 |
| Obrázok 13: Adjustovaná zmena skóre kvality života od východiskovej hodnoty v rámci jednotlivých škál dotazníka EORTC QLQ-C30 a rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi ramenami ..... | 37 |
| Obrázok 14: Priemerná absolútna zmena skóre kvality života od východiskovej hodnoty podľa dotazníka EQ-VAS .....                                                                              | 37 |
| Obrázok 15: Najčastejšie sa vyskytujúce AEs, ktoré sa vyskytli u $\geq 10\%$ pacientov .....                                                                                                  | 40 |
| Obrázok 16: Schéma farmakoekonomického modelu predloženého DR.....                                                                                                                            | 47 |
| Obrázok 17: KM dáta a vybrané extrapolácie TTR v ramene DUR a v ramene COM .....                                                                                                              | 50 |
| Obrázok 18: KM dáta TTR v ramene DUR s tromi najlepšimi štandardnými extrapoláciami a všetkými spline extrapoláciami.....                                                                     | 50 |

## Použité skratky

|          |                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AB       | Poradný výbor (z angl. Advisory Board)                                                                                                                                                                      |
| AE       | Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)                                                                                                                                                                   |
| AEPI     | Nežiaduce udalosti možného záujmu (z angl. Adverse Event of Possible Interest)                                                                                                                              |
| AESI     | Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (z angl. Adverse Event of Special Interest)                                                                                                                           |
| AIC      | Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)                                                                                                                                        |
| ATC      | Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)                                                                                         |
| ATMP     | Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)                                                                                                                                      |
| AVE      | Avelumab                                                                                                                                                                                                    |
| BC       | Karcinóm močového mechúra (z angl. Bladder Cancer)                                                                                                                                                          |
| BCG      | Vakína proti tuberkulóze (z angl. Bacillus Calmette–Guérin)                                                                                                                                                 |
| BIC      | Bayesovo informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)                                                                                                                                      |
| BICR     | Zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie (z angl. Blinded Independent Central Reviewer)                                                                                                                     |
| BIM      | Model dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Model)                                                                                                                                                      |
| BSA      | Plocha tela (z angl. Body Surface Area)                                                                                                                                                                     |
| BSC      | Najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care)                                                                                                                                             |
| CBF      | Zmena skóre od východiskovej hodnoty (z angl. Change From Baseline)                                                                                                                                         |
| CDA      | Kanadská lieková agentúra (z angl. Canada's Drug Agency)                                                                                                                                                    |
| CE       | Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)                                                                                                                                                     |
| CI       | Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)                                                                                                                                  |
| COM      | Rameno komparátora (liečebný režim gemcitabínu v kombinácii s cisplatinou, z angl. Comparator)                                                                                                              |
| CPT      | Cisplatina                                                                                                                                                                                                  |
| CT       | Počítačová tomografia (z angl. Computed Tomography)                                                                                                                                                         |
| CTCAE    | Spoločné terminologické kritériá pre AE (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)                                                                                                            |
| ČR       | Česká republika                                                                                                                                                                                             |
| DCO      | Dátový zber (z angl. Data Cut-Off)                                                                                                                                                                          |
| DM       | Zdravotný stav s metastatickým ochorením (z angl. Distant Metastasis)                                                                                                                                       |
| DNA      | Deoxyribonukleová kyselina (z angl. Deoxyribonucleic Acid)                                                                                                                                                  |
| DOP      | Doplatok poistenca                                                                                                                                                                                          |
| DR       | Držiteľ registrácie                                                                                                                                                                                         |
| DUR      | Durvalumab                                                                                                                                                                                                  |
| EAG      | Hodnotiaca skupina pre NICE (z angl. Evidence Assessment Group)                                                                                                                                             |
| EAU      | Európska asociácia pre urológiu (z angl. European Association of Urology)                                                                                                                                   |
| EBM      | Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)                                                                                                                                             |
| ECOG     | Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)                                                                                                                      |
| ECOG PS  | Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)                                                                |
| EF       | Zdravotný stav bez udalosti (z angl. Event-Free)                                                                                                                                                            |
| EFS      | Prežívanie bez udalosti (z angl. Event-Free Survival)                                                                                                                                                       |
| EMA      | Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)                                                                                                                                               |
| EORTC    | Dotazník kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny obsahujúci 30 otázok (angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Quality of Life Questionnaire - Core 30) |
| QLQ-C30  | Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)                                                                                                        |
| EQ-5D    | Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)                                                                                                        |
| ESMO     | Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)                                                                                                                  |
| EUnetHTA | Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)                                                                                                                       |
| EuroQol  | Angl. Euro Quality of Life                                                                                                                                                                                  |
| EV       | Enfortumab vedotín                                                                                                                                                                                          |
| FA       | Finálna analýza (z angl. Final Analysis)                                                                                                                                                                    |

|         |                                                                                                                                    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA     | Americká Agentúra pre správu potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration)                                              |
| FEM     | Farmakoekonomický model                                                                                                            |
| FER     | Farmakoekonomický rozbor                                                                                                           |
| GEM     | Gemcitabín                                                                                                                         |
| GF      | Glomerulárna filtrácia                                                                                                             |
| GHS     | Globálny zdravotný stav (z angl. Global Health Status)                                                                             |
| HDP     | Hrubý domáci produkt                                                                                                               |
| HR      | Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)                                                                                                 |
| HRQoL   | Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)                                                       |
| HTA     | Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)                                                       |
| CHT     | Chemoterapia                                                                                                                       |
| IA      | Priebežná analýza (z angl. Interim Analysis)                                                                                       |
| ICUR    | Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)                                                 |
| IMAE    | Imunitne sprostredkovaná nežiaduca udalosť (z angl. Immune – Mediated AE)                                                          |
| IO      | Indikačné obmedzenie                                                                                                               |
| ITT     | Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)                                                                    |
| IV      | Intravenózne podanie                                                                                                               |
| KM      | Kaplan-Meier                                                                                                                       |
| KPT     | Karboplatina                                                                                                                       |
| LND     | Disekcia lymfatických uzlín (z angl. Lymph Node Dissection)                                                                        |
| LR      | Zdravotný stav lokoregionálnej rekurencie (z angl. Locoregional Recurrence)                                                        |
| LU      | Lymfatická uzlina                                                                                                                  |
| MD      | Zdravotný stav metastatického ochorenia (z angl. Metastatic Disease)                                                               |
| MDT     | Multidisciplinárny tím                                                                                                             |
| MEA     | Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)                   |
| MFS     | Prežívanie bez metastáz (z angl. Metastasis-Free Survival)                                                                         |
| MIBC    | Svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra (z angl. Muscle - Invasive Bladder Cancer)                                        |
| MKCH-10 | Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia                                                                                      |
| MRI     | Magnetická rezonancia (z angl. Magnetic Resonance Imaging)                                                                         |
| MZ SR   | Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky                                                                                    |
| NACHT   | Neoadjuvantná chemoterapia                                                                                                         |
| NCCN    | Národná onkologická sieť (angl. National Comprehensive Cancer Network)                                                             |
| NCE     | Non-Cystectomy Extension Phase                                                                                                     |
| NCI     | Americký Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)                                                          |
| NCZI    | Národné centrum zdravotníckych informácií                                                                                          |
| NICE    | Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) |
| NIHO    | Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve                                                                         |
| NIV     | Nivolumab                                                                                                                          |
| NMIBC   | Svalovinu neinfiltrujúci karcinóm močového mechúra (z angl. Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer)                                    |
| NOR     | Národný onkologický register                                                                                                       |
| NR      | Nedosiahnutá hodnota (z angl. Not Reached)                                                                                         |
| NSCLC   | Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Non-Small Cell Lung Carcinoma)                                                                |
| ONK     | Onkológ                                                                                                                            |
| OS      | Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)                                                                                      |
| PBVL    | Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu                                                                                             |
| pCR     | Kompletná patologická odpoveď (z angl. Complete Pathological Response)                                                             |
| PD-L1   | Ligand programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. Programmed Death-Ligand 1)                                                          |
| PEM     | Pembrolizumab                                                                                                                      |

|        |                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PET-CT | Pozitronová emisná tomografia - počítačová tomografia (z angl. Positron Emission Tomography - Computed Tomography)                                                                                                     |
| PICO   | Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)                                                                                                               |
| PRS    | Prežívanie po rekurencii (z angl. Post-Recurrence Survival)                                                                                                                                                            |
| PSM    | Model rozdeleného prežívania (z angl. Partitioned Survival Model)                                                                                                                                                      |
| PSVL   | Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu                                                                                                                                                                                 |
| QALY   | Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)                                                                                                                                             |
| QoL    | Kvalita života (z angl. Quality of Life)                                                                                                                                                                               |
| RC     | Radikálna cystektómia (z angl. Radical Cystectomy)                                                                                                                                                                     |
| RCT    | Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)                                                                                                                                       |
| RD     | Zdravotný stav rekurentného ochorenia (z angl. Recurrent Disease)                                                                                                                                                      |
| SAE    | Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event)                                                                                                                                                              |
| SAS    | Populácia pre analýzu bezpečnosti (z angl. Safety Analysis Set)                                                                                                                                                        |
| SD     | Štandardná odchýlka (z angl. Standard Deviation)                                                                                                                                                                       |
| SMR    | Štandardizovaný pomer úmrtnosti (z angl. Standardized Mortality Ratio)                                                                                                                                                 |
| SPC    | Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)                                                                                                                                 |
| SÚKL   | Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)                                                                                                                                        |
| ŠDTP   | Štandardné diagnostické a terapeutické postupy                                                                                                                                                                         |
| ŠÚ SR  | Štatistický úrad Slovenskej republiky                                                                                                                                                                                  |
| ŠÚKL   | Štátny ústav pre kontrolu liečiv                                                                                                                                                                                       |
| TCC    | Karcinóm z prechodových buniek (z angl. Transitional Cell Carcinoma)                                                                                                                                                   |
| TMT    | Trimodálna terapia                                                                                                                                                                                                     |
| TNM    | Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (z angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis) |
| ToT    | Zotrvanie na liečbe (z angl. Time on Treatment)                                                                                                                                                                        |
| TP     | Prechodová pravdepodobnosť (z angl. Transition Probability)                                                                                                                                                            |
| TRAE   | Nežiaduca udalosť súvisiace s liečbou (z angl. Treatment – Related Adverse Event)                                                                                                                                      |
| TTD    | Čas do smrti (z angl. Time To Death)                                                                                                                                                                                   |
| TTR    | Čas do rekurencie (z angl. Time To Recurrence)                                                                                                                                                                         |
| TURBT  | Transuretrálna resekcia tumoru močového mechúra (z angl. Trans-Urethral Ressection of Bladder Tumor)                                                                                                                   |
| UC     | Uroteliálny karcinóm (z angl. Urothelial Carcinoma)                                                                                                                                                                    |
| ÚZP    | Úhrada zdravotnej poisťovne                                                                                                                                                                                            |
| VAS    | Vizuálna analógová stupnica (z angl. Visual Analogue Scale)                                                                                                                                                            |
| VZP    | Verejné zdravotné poistenie                                                                                                                                                                                            |
| WE     | Vyprchanie účinku (z angl. Waning Effect)                                                                                                                                                                              |
| ZHL    | Zrýchlené hodnotenie liekov                                                                                                                                                                                            |
| ZKL    | Zoznam kategorizovaných liekov                                                                                                                                                                                         |
| ZP     | Zdravotná poisťovňa                                                                                                                                                                                                    |

## Časový priebeh hodnotenia

|                                                        |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty</b>             | 31.1.2026                                                                                    |
| <b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b> | 29.05.2026 – 12.06.2026 (28.05.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 12.06.2026) |
| <b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>                         | 23.09.2026                                                                                   |
| <b>Celkové trvanie hodnotenia</b>                      | 221 dní                                                                                      |

## Informácie o dokumente

### Autori

Ing. Erika Szomolaiová  
Mgr. Marek Juračka  
Lucia Grajcarová, M. Sc.

Rola autorov: ES je prvou autorkou hodnotenia; MJ dohliadal na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

### Podpora

Klinickí odborníci:                      Odborník:                      doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD. EN

### 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

Szomolaiová E., Juračka M., Grajcarová L.: Liečivo durvalumab (Imfinzi) na liečbu dospelých pacientov s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra, podávané neoadjuvantne v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou a následne adjuvantne v monoterapii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L231; 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 internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. 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 č. 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 nežiaduce udalosti?
2. Splňa 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 močového mechúra.</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C67.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba po radikálnej cystektómii, je indikované na liečbu dospelých s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra (MIBC).</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 gemcitabínom a cisplatinou ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba po radikálnej cystektómii, na liečbu dospelých s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra (MIBC).</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne (ZP).</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> |
| Intervencia (Intervention) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                            | <p><b>Neoadjuvantná terapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Durvalumab (DUR)</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1k proti ligandu programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. Programmed Death-Ligand 1, PD-L1), ktorá blokuje väzbu PD-L1 na PD-1/CD80 a má obnovovať protinádorovú T-bunkovú odpoveď. V kombinácii s GEM a CPT sa podáva v dávke 1500 mg v 1. deň cyklu, po dobu štyroch 21-denných cyklov. Podáva sa vo forme intravenózneho infúzie počas 1 hodiny. DUR sa v neoadjuvantnej terapii podáva do</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>2</sup> MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

<sup>3</sup> EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p>progresie ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo do neprijateľnej toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gemcitabín (GEM)</b> je cytostatikum. Držiteľ registrácie (DR) predpokladá dávkovanie 1000 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. deň cyklu, po dobu štyroch 21-denných cyklov.</li> <li>• <b>Cisplatina (CPT)</b> je platinové cytostatikum. DR predpokladá dávkovanie 70 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklu, po dobu štyroch 21-denných cyklov.</li> </ul> <p><b>Chirurgický zákrok je vykonaný vo forme radikálnej cystektómie (RC).</b></p> <p><b>Adjuvantná terapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DUR</b> sa podáva v dávke 1500 mg v 1. deň cyklu, po dobu ôsmich 28-denných cyklov po vykonaní chirurgického zákroku. Podáva sa vo forme intravenózneho infúzie počas 1 hodiny. DUR sa v adjuvantnej terapii podáva do recidívy, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 8 cyklov po chirurgickom zákroku.</li> </ul> <p>Dávkovanie DUR musí byť v neoadjuvantnej i adjuvantnej terapii pacientov s MIBC s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej upravené na dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg DUR/kg telesnej hmotnosti.</p> |
| <b>Komparátor (Comparator)</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                     | <b>GEM + CPT s nasledovnou RC</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Ukazovatele (Outcomes)</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ○ Klinická účinnosť                 | <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>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EFS</b> (z angl. Event-Free Survival; prežívanie bez udalosti)</li> <li>• <b>pCR</b> (z angl. Pathological Complete Response; kompletná patologická odpoveď)</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>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ○ Bezpečnosť                        | <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> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ○ Klinická účinnosť                 | <p><b>Randomizované kontrolované štúdie (z angl. Randomized Clinical Trials, 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 medicíny založenej na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine, EBM)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ○ Bezpečnosť                        | <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> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>4</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 a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

|                                                             |                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektívne observačné štúdie</li> <li>• Jednoramenné štúdie</li> </ul> |
| ○ Ekonomické hodnotenie                                     | Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie                                                       |
| ○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia                                               |

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje) [1].
- Klinické postupy vypracované EAU <sup>5</sup> a NCCN <sup>6</sup>.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenia NIHO 26A, L181A a L192.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE<sup>7</sup>, SÚKL<sup>8</sup>, CDA<sup>9</sup>).

---

<sup>5</sup> [EAU](#) z angl. European Association of Urology.

<sup>6</sup> [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network.

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

<sup>8</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>9</sup> [CDA](#) z angl. Canada's Drug Agency.

## 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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

## 2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 23.4.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 24.4.2026 oslovení zástupcovia Slovenskej onkologickej spoločnosti a Slovenskej urologickej spoločnosti, ako aj hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) pre urológiu. Oslovený bol taktiež odborník, ktorý je súčasťou urologického tímu Centra robotickej chirurgie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici, kde sa vykonáva roboticky asistovaná cystektómia. V rámci vstupu zaslaného odborníkom bolo k štandardným otázkam doplnených ďalších 5 otázok špecifických pre predmetnú diagnózu a jej liečbu. Do hodnotenia sa zapojil prezident Slovenskej urologickej spoločnosti.

Pacientska organizácia NIE RAKOVINE bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 24.4.2026. Oslovená pacientska organizácia sa do hodnotenia 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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení 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 vyčíernením 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?<br>Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku? |

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

##### Ochorenie

Karcinóm močového mechúra (BC; z angl. Bladder Cancer) je najčastejšou malignitou močovej sústavy. Jeho vznik je spojený s nekontrolovateľným rastom buniek močového mechúra. Uroteliálny karcinóm (UC; z angl. Urothelial Carcinoma), nazývaný tiež karcinóm z prechodových buniek, je malignita vznikajúca z urotelu, ktorý tvorí výstelku močovej rúry, močového mechúra, močovodov, močovej panvičky a niektorých ďalších orgánov [2]. Až 90 % všetkých nádorov močového mechúra predstavuje UC. Ďalšími histologickými typmi sú sarkomatoidný karcinóm, skvamocelulárny karcinóm a adenokarcinóm [3]. Muži majú štvornásobne vyššiu mieru incidencie rakoviny močového mechúra v porovnaní so ženami [4], pričom ide o 6. najčastejšie diagnostikovaný typ karcinómu u mužov [5].

BC sa klinicky charakterizuje podľa rozsahu infiltrácie. V čase diagnostiky je 75 % BC svalovinu neinvazívnych (NMIBC; z angl. Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer). Svalovinu invazívny karcinóm močového mechúra (MIBC; z angl. Muscle-Invasive Bladder Cancer) vzniká u pacientov s anamnézou NMIBC v 15 % a *de novo* v 85 % prípadov [6]. Z celkového počtu BC je teda iba 25 % MIBC. Na základe TNM (z angl. Tumor, Node, Metastasis) klasifikačného systému sú za MIBC považované štádiá T2 – T4, teda tie, v ktorých karcinóm preniká do hlbších vrstiev svaloviny močového mechúra. U pacientov v týchto štádiách je vo všeobecnosti vyššie riziko mortality v porovnaní s pacientami v nižšom štádiu [6]. Na základe možnosti prevedenia chirurgického zákroku môže byť MIBC definovaný ako resekovateľný alebo neresekovateľný. Približne 88 % jedincov s MIBC je v čase diagnostiky radikálne operovateľných, 7 % má neoperovateľnú lokálne pokročilú a 5 % metastatickú chorobu. Podľa vyjadrenia odborníka osloveného NIHO sa v rámci tejto skupiny za resekovateľné označujú klinické štádiá II – III, resp. TNM štádiá T2 – T4 N0 – N1.

Tabuľka 2: TNM klasifikácia karcinómu močového mechúra

| Klinické štádium | TNM                                        | Popis štádia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0a</b>        | <b>Ta<br/>N0<br/>M0</b>                    | Ide o neinvazívny papilárny karcinóm (Ta). Nádor rastie smerom k dutému stredmu močového mechúra, neprerástol hlbšie do spojivového tkaniva alebo svaloviny močového mechúra. Rakovina sa nerozšírila do blízkych lymfatických uzlín (N0) ani do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).                                                                                                               |
| <b>0is</b>       | <b>Tis<br/>N0<br/>M0</b>                   | Nádor je plochý a neinvazívny (Tis), označovaný aj ako karcinóm in situ. Nádor rastie iba vo vnútornej výstelke močového mechúra. Nádor sa nešíri do vnútra smerom k dutej časti močového mechúra, ani nepreniká hlbšie do spojivového tkaniva alebo svaly steny močového mechúra. Rakovina sa nerozšírila do blízkych lymfatických uzlín (N0) ani do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).          |
| <b>I</b>         | <b>T1<br/>N0<br/>M0</b>                    | Nádor sa rozšíril do vrstvy spojivového tkaniva pod výstelkovou vrstvou močového mechúra, ale nedosiahol vrstvu svaloviny v stene močového mechúra (T1). Rakovina sa nerozšírila do blízkych lymfatických uzlín (N0) ani do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).                                                                                                                                    |
| <b>II</b>        | <b>T2a/T2b<br/>N0<br/>M0</b>               | Nádor sa rozšíril do vnútornej (T2a) alebo vonkajšej (T2b) svalovej vrstvy steny močového mechúra, ale neprenikol úplne cez svalovú vrstvu a nedosiahol tukové tkanivo, ktoré obklopuje močový mechúr. Rakovina sa nerozšírila do blízkych lymfatických uzlín (N0) ani do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).                                                                                      |
| <b>IIIA</b>      | <b>T3a/T3b/T4a<br/>N0<br/>M0</b>           | Nádor prerástol svalovú vrstvu močového mechúra a siaha do vrstvy tukového tkaniva, ktorá obklopuje močový mechúr (T3a/T3b). Nádor sa mohol rozšíriť do prostaty, semenných mechúrikov, uterusu alebo vagíny, ale nerastie do panvovej alebo brušnej steny (T4a). Rakovina sa nerozšírila do blízkych lymfatických uzlín (N0) ani do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).                           |
|                  | <b>T1 – T4a<br/>N1<br/>M0</b>              | Nádor sa rozšíril aspoň do vrstvy spojivového tkaniva pod výstelkou steny močového mechúra (a mohol sa rozšíriť aj ďalej), ale nerozšíril sa do panvovej alebo brušnej steny (T1 – T4a). Rakovina sa rozšírila do 1 blízkej lymfatickej uzliny v panve (N1). Rakovina sa nerozšírila do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).                                                                        |
| <b>IIIB</b>      | <b>T1 – T4a<br/>N2/N3<br/>M0</b>           | Nádor sa rozšíril aspoň do vrstvy spojivového tkaniva pod výstelkou steny močového mechúra (a mohol sa rozšíriť aj ďalej), ale nerozšíril sa do panvovej alebo brušnej steny (T1 – T4a). Rakovina sa rozšírila do 2 alebo viacerých blízkych lymfatických uzlín v panve (N2) alebo do lymfatických uzlín pozdĺž iliakálnych tepien. Rakovina sa nerozšírila do vzdialenejších častí tela pacienta (M0). |
| <b>IVA</b>       | <b>T4b<br/>N akékoľvek<br/>M0</b>          | Nádor prerastá stenu močového mechúra do panvovej alebo brušnej steny (T4b). Rakovina sa môže, ale nemusí šíriť do blízkych lymfatických uzlín (N akékoľvek). Rakovina sa nerozšírila do vzdialenejších častí tela pacienta (M0).                                                                                                                                                                       |
|                  | <b>T akékoľvek<br/>N akékoľvek<br/>M1a</b> | Nádor môže, ale nemusí prerastať stenu močového mechúra a šíriť sa do susedných orgánov (T akékoľvek).                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>IVB</b>       | <b>T akékoľvek<br/>N akékoľvek<br/>M1b</b> | Nádor môže, ale nemusí prerastať stenu močového mechúra a šíriť sa do susedných orgánov (T akékoľvek). Rakovina sa môže, ale nemusí šíriť do blízkych lymfatických uzlín (N akékoľvek). Rakovina sa rozšírila do jedného alebo viacerých vzdialených orgánov, napríklad do kostí, pečene alebo pľúc (M1b).                                                                                              |

Zdroj: [7]

#### Rizikové faktory ochorenia [5]

**Fajčenie tabaku** je najdôkladnejšie preskúmaným rizikovým faktorom BC, pričom spôsobuje 50 – 65 % prípadov u mužov a 20 – 30 % prípadov u žien. Na základe metaanalýzy, ktorá identifikovala vzťahy medzi fajčiarskymi návykmi a rizikom rozvoja BC, bolo identifikované, že bývalí i aktívni fajčiari majú vyššie riziko rozvoja BC (pomer rizík (HR; z angl. Hazard Ratio) = 2,2 a HR = 4,1 v uvedenom poradí), než tí, ktorí nikdy nefajčili. Naopak u osôb, ktoré fajčili

prestali, bol pozorovaný okamžitý pokles uvedeného rizika, ktorý sa v horizonte jedného až štyroch rokov pohyboval na úrovni 40 %. V prípade začatia fajčenia v skorom veku je riziko rozvoja BC taktiež zvýšené.

**Expozícia chemikáliám v pracovnom prostredí** je druhým najvýznamnejším rizikovým faktorom. Rizikové sú najmä povolania, v ktorých pracovníci prichádzajú do kontaktu s farbivami, kaučukom, textilom, koženými produktami a rôznymi chemikáliami. Významné riziko predstavujú karcinogénne aromatické amíny, ktoré po  $\geq 10$  rokoch expozície významne navyšujú riziko rozvoja BC.

V súčasnosti existuje množstvo dôkazov, že prítomnosť **genetickej predispozície**, ako aj rodinná anamnéza môžu významne súvisieť s rozvojom BC. Populačná štúdia preukázala zvýšené riziko u prvo- a druho-stupňových príbuzných pacientov s BC, čo naznačuje existenciu genetických a environmentálnych príčin nezávislých od správania súvisiaceho s fajčením. Prostredníctvom genómových asociačných štúdií boli identifikované genetické lokusy náchylnosti asociované s rizikom BC.

U mužov existuje vyššia pravdepodobnosť rozvoja BC než u žien, avšak u žien je ochorenie v čase diagnózy pokročilejšie a je u nich pozorované i horšie prežívanie. Uvedený rozdiel môže byť dôsledkom oneskorenej diagnózy u žien, rozdielnej miery expozície tabaku a chemikáliám, či rozdielnej hladiny estrogénov a androgénov u oboch pohlaví.

Riziko rozvoja BC môže byť asociované s vysokým krvným tlakom, zvýšenou hladinou triglyceridov, súvislosť s podávaním pioglitazónu (liečba diabetes mellitus 2. typu) nie je jasná, ale u pacientov s anamnézou BC by malo byť jeho podanie dôkladne zvážené. Močové kamene a chronické podráždenie alebo zápal urotelu boli opísané ako možné rizikové faktory rozvoja BC. Zvýšený podiel sekundárnych malignít močového mechúra bol pozorovaný u pacientov, ktorí podstúpili externú lúčovú rádioterapiu, brachyterapiu či kombinovanú terapiu v rámci onko-gynekologickej liečby alebo liečby karcinómu prostaty.

### Závažnosť a symptómy

V počiatočných štádiách môže byť UC asymptomatický. So zväčšovaním nádoru sa môžu objaviť prvé príznaky. Najčastejším príznakom BC je bezbolestný výskyt krvi v moči (hematúria). Medzi ďalšie príznaky spojené s močením patria časté a naliehavé močenie, bolesť pri močení alebo bolesť v boku. Bez liečby nádor pokračuje v raste a infiltruje hlbšie vrstvy steny močového mechúra, čo môže viesť k obštrukcii močových ciest, bolestiam v oblasti panvy a chrbta. Metastázy sa môžu vyskytnúť v lymfatických uzlinách, pľúcach, pečeni a kostiach, čo spôsobuje systémové príznaky ako únava, strata hmotnosti a bolesť v postihnutých oblastiach [8].

Prognóza u pacientov s BC závisí od množstva faktorov, a to najmä od štádia ochorenia (NMIBC vs. MIBC), typu karcinómu, stupňa rizikivosti (vysoký vs. nízky), ako aj veku a celkového zdravotného stavu pacienta. Pre MIBC sa prognóza do významnej miery odvíja aj od prítomnosti *in situ* karcinómu [2]. Prognóza pacientov s MIBC je horšia než u pacientov s NMIBC. 5-ročné miery prežívania pacientov s BC podľa štádia ochorenia uvádza Tabuľka 3.

MIBC má tendenciu rýchlo rásť a šíriť sa do vzdialených orgánov aj po radikálnej liečbe. Pacienti s MIBC majú aj napriek absolvovaniu radikálnej cystektómie stále vysoké riziko relapsu ochorenia a ich 5-ročné celkové prežívanie sa v závislosti od štádia ochorenia pohybuje na úrovni 50 % - 70 % [9].

Tabuľka 3: 5-ročná miera prežívania v jednotlivých štádiách

| TNM štádium                  | 5-ročné prežívanie |
|------------------------------|--------------------|
| Tis, Ta alebo štádium I (T1) | 90 %               |
| Štádium II (T2)              | 70 %               |
| Štádium III (T3)             | 35 %-50 %          |
| Štádium IV (T4)              | 10 %-20 %          |

Zdroj: [10]

## 3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V rámci liečby MIBC je možné postupovať podľa **odporúčaní Európskej asociácie pre urológiu (EAU; z angl. European Association of Urology), ktoré boli aktualizované v roku 2026 [5]**. Na Slovensku v čase prípravy tohto hodnotenia nie sú vypracované štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) pre liečbu karcinómu močového mechúra [11], čo potvrdil aj oslovený odborník.

Štandardnou formou chirurgickej liečby u pacientov s uroteliálnym MIBC a ostatnými subtypmi MIBC je radikálna cystektómia (RC), ktorá spočíva v odstránení močového mechúra. EAU uvádza **silné odporúčanie pre vykonanie RC u pacientom s ochorením v štádiách T2-T4a N0M0**, t. j. klinické štádium II a IIIa. EAU odporúčania ďalej definujú **liečebné možnosti pred (neoadjuvantné) a po (adjuvantné) vykonaní RC**. Súhrnne označujeme neoadjuvantnú a adjuvantnú liečbu **perioperačnou liečbou**. Detailný popis EAU odporúčaní uvádza Tabuľka 4.

EAU odporúčania definujú **aj preferované postupy týkajúce sa chirurgického zákroku**. U mužských pacientov by mali byť fertilitu zachovávajúce techniky vykonané iba u vhodných pacientov, ktorí sú vysoko motivovaní pre zachovanie sexuálnej funkcie, zatiaľ čo u žien majú byť tieto techniky vykonané u všetkých vhodných pacientiek. V rámci RC je silne odporúčané zaradenie disekcie lymfatických uzlín (LND; Lymph Node Dissection), pričom by malo ísť o štandardnú (nie rozšírenú) formu LND, pretože rozšírená LND nezlepšuje prežívanie a zvyšuje riziko morbidít. Plánovaná RC by nemala byť odložená o viac ako 3 mesiace, okrem prípadov, kedy pacient dostáva neoadjuvantnú chemoterapiu (NACHT). Zdravotnícke zariadenia, v ktorých je RC vykonaná, by mali vykonať aspoň 20 RC za rok. Pacientom, ktorí sú na to vhodní, môže byť indikovaná trimodálna terapia (TMT), ktorá je orgán-prezervujúcou technikou s minimálnou invazívnosťou. TMT kombinuje transuretrálnu resekciu tumoru močového mechúra (TURBT; z angl. Trans-Urethral Resection of Bladder Tumor) s konkomitantnou chemorádioterapiou. TMT by mala byť zvážená aj u pacientov, ktorí nie sú vhodní, alebo nechcú podstúpiť RC.

Tabuľka 4: EAU odporúčania (2026) pre liečbu MIBC

| Perioperačná systémová terapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Neoadjuvantná terapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hodnotenie odporúčaní |
| Perioperačná chemoimunoterapia CPT + GEM + DUR u pacientov s MIBC v štádiách T2-T4a, cN0 M0, ktorí sú vhodní na chemoterapiu na báze CPT (t. j. majú rýchlosť glomerulárnej filtrácie > 40mL/min) a zároveň vhodní na imunoterapiu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | silné                 |
| Perioperačná liečba za využitia enfortumab vedotín (EV) v kombinácii s pembrolizumabom (PEM) u pacientov s MIBC, ktorí nie sú vhodní na chemoterapiu na báze CPT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | silné                 |
| Neoadjuvantná kombinovaná chemoterapia na báze CPT u pacientov s MIBC v štádiách T2-T4a, cN0 M0, ktorí sú vhodní na chemoterapiu na báze CPT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | silné                 |
| Neoadjuvantnú kombinovanú terapiu na báze karboplatiny (KPT) nie je vhodné indikovať pacientom, ktorí nie sú vhodní na kombinovanú chemoterapiu na báze CPT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | silné                 |
| Adjuvantná terapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |
| Adjuvantná kombinovaná chemoterapia na báze CPT u pacientov v štádiách pT3/4 a/alebo pN+, v prípade že nepodstúpili systémovú neoadjuvantnú terapiu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | silné                 |
| Adjuvantná terapia nivolumabom (NIV) u pacientov s vysoko rizikovým svalovinu infiltrujúcim uroteliálnym karcinómom ( $\geq$ ypT2N0 po neoadjuvantnej chemoterapii alebo pT3/4 a/alebo pN+) u pacientov, ktorí nie sú vhodní alebo odmietli adjuvantnú chemoterapiu na báze CPT. Táto indikácia je schválená americkou Agentúrou pre správu potravín a liečiv (FDA; z angl. Food and Drug Administration) bez ohľadu na PD-L1 status, Európskou liekovou agentúrou (EMA; z angl. European Medicines Agency) je schválená iba u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq$ 1%. | silné                 |

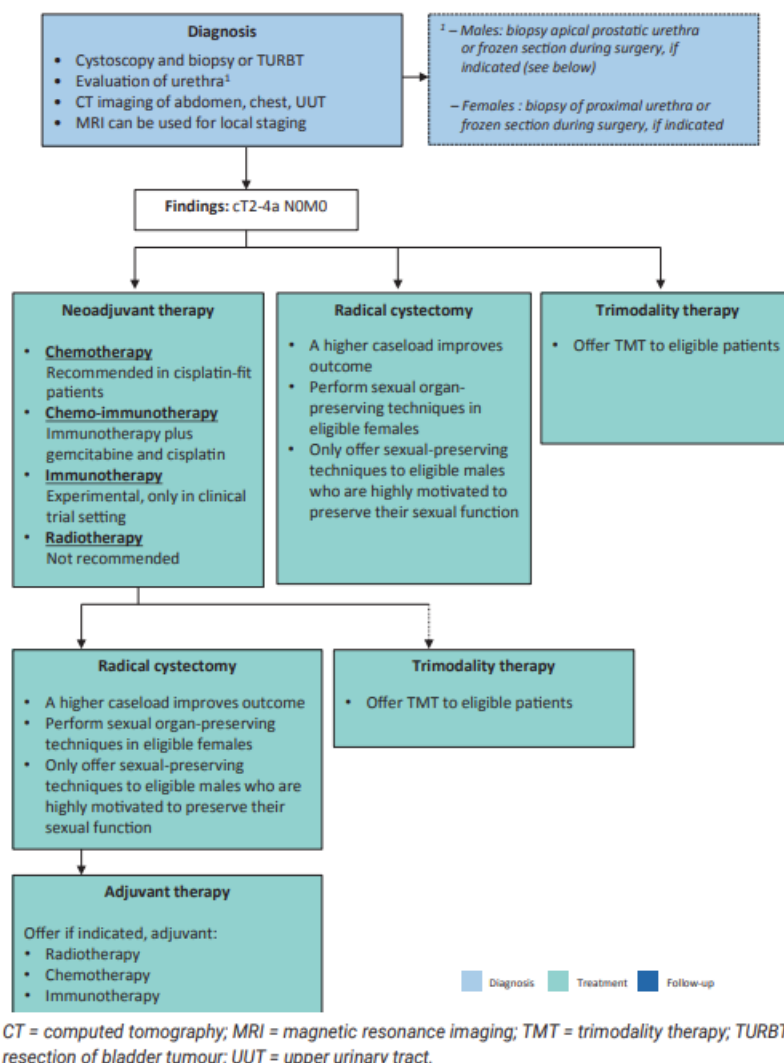
| <b>Perioperačná rádioterapia</b>                                                                                                                                                                                   |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Perioperačná rádioterapia nie je odporúčaná pre pacientov s MIBC, pretože nezlepšuje prežívanie.                                                                                                                   | silné |
| Adjuvantná rádioterapia po radikálnej cystektómii v oblasti vykonanej cystektómie a lokálnych panvových uzlín s cieľom zlepšenia prežívania bez lokoregionálneho relapsu, nie však zlepšenia celkového prežívania. | slabé |
| <b>Radikálna cystektómia</b>                                                                                                                                                                                       |       |
| RC pre pacientov v štádiách ochorenia T2-T4a N0M0.                                                                                                                                                                 | silné |
| <b>Paliatívna cystektómia</b>                                                                                                                                                                                      |       |
| Cystektómia ako paliatívna liečba pre pacientov s lokálne pokročilým tumorom.                                                                                                                                      | slabé |
| Paliatívna cystektómia pre pacientov so symptómami, pokiaľ nie je možná kontrola ochorenia za využitia menej invazívnych metód.                                                                                    | slabé |
| <b>Trimodálna terapia</b>                                                                                                                                                                                          |       |
| RC alebo TMT ako primárna kuratívna možnosť pre vhodných pacientov, keďže uvedené možnosti sú efektívnejšie než samostatná rádioterapia.                                                                           | silné |
| Pacientom, ktorí sú kandidátmi na TMT odporučiť, že post-operačné monitorovanie močového mechúra je kľúčové.                                                                                                       | silné |
| <b>Externá lúčová rádioterapia</b>                                                                                                                                                                                 |       |
| Samostatná rádioterapia sa neodporúča ako primárna terapia pre lokalizovanú formu karcinómu močového mechúra.                                                                                                      | silné |
| <b>Transuretrálna resekcia</b>                                                                                                                                                                                     |       |
| Samostatná transuretrálna resekcia sa neodporúča ako liečebná možnosť, pretože u väčšiny pacientov nie je prínosná.                                                                                                | silné |
| <b>Samostatná chemoterapia</b>                                                                                                                                                                                     |       |
| Neodporúča sa ako primárna terapia pre lokalizovanú formu karcinómu močového mechúra.                                                                                                                              | silné |

*Silné odporúčania zvyčajne poukazujú na vysokú kvalitu dôkazov a/alebo priaznivý pomer prínosov a rizík a preferencií pacienta. Slabé odporúčania zvyčajne poukazujú na dostupnosť dôkazov nižšej kvality a/alebo nejednoznačný pomer medzi prínosmi a rizikami, ako aj na neistotu alebo variabilitu preferencií pacienta.*

*CPT – cisplatina; DUR – durvalumab; EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency); EV – enfortumab vedotín; FDA – Agentúra pre správu potravín a liečiv (z angl. Food And Drug Administration); GEM – gemcitabín; KPT – karboplatina; MIBC – svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra (z angl. Muscle – Invasive Bladder Cancer); NIV – nivolumab; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. Programmed Death-Ligand 1); pN+ – patologicky potvrdené postihnutie lymfatických uzlín; RC – radikálna cystektómia; TMT – trimodálna terapia (z angl. Trimodality Teraphy); ypTx – patologické štádium po neoadjuvantnej/perioperačnej chemoterapii*

Zdroj: [5]

Obrázok 1: Algoritmus pre výber terapie pacientov s MIBC



Zdroj: [5]

Voľba **následnej liečby** rekurentného ochorenia závisí na mieste rekurencie (lokálna vs. distálna rekurencia, sekundárny uretrálny tumor, rekurencia v horných močových cestách). **Následná liečba** v prípade metastatického ochorenia sa odvíja od skutočnosti, či je pacient vhodný alebo nevhodný na kombinovanú terapiu. U pacientov vhodných na kombinovanú terapiu je odporúčaný EV v kombinácii s PEM, pri nedostupnosti EV sa odporúča režim CPT + GEM + NIV alebo platina + GEM s udržiavacou liečbou na avelumabe (AVE). U pacientov nevhodných na liečbu inhibítormi imunitných kontrolných bodov (PEM, NIV, AVE) je možné podanie platina + GEM.

U pacientov, ktorí nie sú vhodní na kombinovanú terapiu je v prípade PD-L1 pozitívy indikovaný atezolizumab alebo PEM v monoterapii. U PD-L1 negatívnych pacientov je jedinou možnosťou najlepšia podporná starostlivosť (BSC; z angl. Best Supportive Care).

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa DR sa liečebné možnosti MIBC odvíjajú od medzinárodných odporúčaní, avšak s výnimkou adjuvantnej liečby NIV, ktorá pre pacientov na Slovensku dostupná nie je. Na základe výstupu z poradného výboru (z angl. Advisory Board) je slovenským pacientom vhodným na liečbu CPT (██████ z celkového počtu MIBC) indikovaná NACHT na báze GEM + CPT, ktorá je nasledovaná RC. Časť pacientov odmieta podstúpiť RC, prípadne nie sú vhodnými kandidátmi na chirurgickú liečbu po NACHT.

Podľa vyjadrenia osloveného odborníka sa v slovenskej klinickej praxi v súčasnosti používa liečebný režim GEM + CPT. Odborník ďalej uviedol, že zaužívanou následnou liečbou je chemoterapia a imunoterapia, pričom uvedené liečebné možnosti bližšie nešpecifikoval.

### 3.3. Opis intervencie (B0001)

#### Perioperačný liečebný režim DUR + NACHT (GEM + CPT) → RC → DUR

##### **Neoadjuvantná terapia (DUR + GEM + CPT)**

**Durvalumab (DUR)** je humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1k proti PD-L1, ktorá blokuje väzbu PD-L1 na PD-1/CD80 a má obnovovať protinádorovú T-bunkovú odpoveď. Podľa SPC lieku Imfinzi sa pre liečbu MIBC podáva v dávke 1 500 mg v kombinácii s chemoterapiou každých 21 dní po dobu 4 cyklov pred vykonaním chirurgického zákroku. Pacienti s MIBC s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg DUR/kg telesnej hmotnosti. Podáva sa vo forme intravenózneho infúzie počas 1 hodiny. V neoadjuvantnej terapii sa má podávať do progresie ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo do neprijateľnej toxicity [12]. Dávkovanie predpokladané DR je v súlade s dávkovaním v SPC [1].

**Gemcitabín (GEM)** je antimetabolit pyrimidínu, ktorý má inhibovať syntézu deoxyribonukleovej kyseliny (DNA; z angl. Deoxyribonucleic Acid) a indukovať programovanú bunkovú smrť. GEM je v aktuálne platnom zozname kategorizovaných liekov (ZKL) kategorizovaný bez indikačného obmedzenia (IO) [13], je hradený v rozsahu indikácii podľa SPC, v ktorom je uvedená i liečba lokálne pokročilého alebo metastatického BC. Podľa SPC je odporúčaná dávka GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup> podávaná formou 30-minútového intravenózneho infúzie, pričom GEM sa má podávať 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu v kombinácii s CPT. Tento cyklus je následne opakovaný. Zníženie dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné vykonať individuálne podľa miery toxicity u pacienta [14]. DR v rámci opisu komparátorov vo farmakoekonomickom rozbere (FER) uvádza 2 možné dávkovacie režimy chemoterapie (Tabuľka 5) založené na dvoch alebo troch podaniach GEM v 28-dennom cykle, pričom v prípade opisu intervencie dávkovanie GEM bližšie nešpecifikuje. Oslovený odborník očakáva, že v prípade kategorizácie predmetnej intervencie sa v slovenskej klinickej praxi bude používať dávkovacia schéma, ktorá bola použitá v štúdiu NIAGARA. Táto dávkovacia schéma (detailne popísaná v kapitole 4.1.1) sa od dávkovania v príslušnom SPC líši počtom podaní GEM (3 vs. 2) a dĺžkou terapeutického cyklu (28 dní vs. 21 dní). DR uvádza počet cyklov 3 – 4, pričom SPC počet cyklov nešpecifikuje [1]. Podľa odporúčaní Národnej onkologickej spoločnosti (NCCN; z angl. National Comprehensive Cancer Network) má byť GEM podávaný v 4 cykloch pred RC [15], čo potvrdil aj oslovený odborník.

**Cisplatina (CPT)** je intravenózne podávané cytostatikum na báze platiny, ktoré má usmrcovať nádorové bunky narušením štruktúry DNA, inhibíciou syntézy DNA, inhibíciou mitózy, či indukciou apoptózy. CPT nie je v predmetnej indikácii registrovaná, je používaná na základe skupinového povolenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) [16] a súhlasov zdravotných poisťovní s úhradou nad rámec platnej kategorizácie [17; 18; 19]. Podľa povolenia MZ je možné terapeutické použitie v indikácii: paliatívna a adjuvantná liečba karcinómov, melanómu, sarkómov, a malígnych lymfómov pre potreby zdravotníckych zariadení v SR, pričom uvedené povolenie neoadjuvantnú formu terapie neuvádza [20]. Oslovený odborník však potvrdil, že i napriek uvedenej skutočnosti sa CPT štandardne používa aj v neoadjuvantnej liečbe. Podľa SPC pre GEM je odporúčaná dávka CPT 70 mg/m<sup>2</sup> podaná v 1. deň po dávke GEM alebo v 2. deň každého 28-dňového cyklu. Tento cyklus je potom opakovaný [14]. Rovnako ako v prípade GEM, DR v rámci opisu komparátorov vo FER uvádza 2 možné dávkovacie režimy chemoterapie vzhľadom na rôzne spôsoby dávkovania GEM (Tabuľka 5), pričom v prípade intervencie dávkovanie CPT bližšie nešpecifikuje. Oslovený odborník očakáva, že v prípade kategorizácie predmetnej intervencie sa v slovenskej klinickej praxi bude používať dávkovacia schéma, ktorá bola použitá v štúdiu NIAGARA. Táto dávkovacia schéma (detailne popísaná v kapitole 4.1.1) sa od dávkovania v príslušnom SPC líši dĺžkou terapeutického cyklu (28 dní vs. 21 dní). DR uvádza počet cyklov na 3 – 4, pričom SPC nešpecifikuje počet cyklov [1]. Podľa odporúčaní NCCN má byť CPT podávaná v 4 cykloch pred RC [15], čo potvrdil aj oslovený odborník.

**Chirurgický zákrok** je vykonaný v podobe RC, ktorá spočíva v odstránení močového mechúra a akýchkoľvek lymfatických uzlín (LU) okolitých orgánov, ktoré obsahujú rakovinové bunky. U mužských pacientov je tiež odstránená prostata a semenný mechúr, u žien je odstránená maternica, vaječníky a časť vagíny. Pri odstránení

močového mechúra je nutné vykonať supravetikálnu deriváciu moču, ktorá umožňuje jeho zhromažďovanie a odvádzanie z tela [2].

### Adjuvantná terapia (DUR)

**DUR** sa podľa SPC v adjuvantnej terapii podáva v dávke 1 500 mg vo forme monoterapie každých 28 dní po dobu 8 cyklov po vykonaní chirurgického zákroku. Pacienti s MIBC s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg DUR/kg telesnej hmotnosti. Podáva sa vo forme intravenózne infúzie počas 1 hodiny. V adjuvantnej terapii sa má podávať do recidívy, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 8 cyklov po chirurgickom zákroku [12]. Dávkovanie predpokladané DR je v súlade s dávkovaním v SPC [1].

Tabuľka 5: Dávkovacie schémy pre GEM podľa DR

|                | Dávka      |                       |                        | Frekvencia                    |
|----------------|------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Režim 1</b> | <b>GEM</b> | 1000mg/m <sup>2</sup> | 1. a 8. deň cyklu      | každý 4. týždeň (3 - 4 cykly) |
|                | <b>CPT</b> | 70 mg/m <sup>2</sup>  | 1. alebo 2. deň cyklu  | každý 4. týždeň (3 - 4 cykly) |
| <b>Režim 2</b> | <b>GEM</b> | 1000mg/m <sup>2</sup> | 1., 8. a 15. deň cyklu | každý 4. týždeň (3 - 4 cykly) |
|                | <b>CPT</b> | 70 mg/m <sup>2</sup>  | 1. alebo 2. deň cyklu  | každý 4. týždeň (3 - 4 cykly) |

Zdroj: [1]

### 3.4. Registrácia technológie (A0020)

Imfinzi nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [21].

Terapeutická indikácia pre MIBC podľa SPC [12]:

*„Imfinzi v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje Imfinzi v monoterapii ako adjuvantná liečba po radikálnej cystektómii, je indikované na liečbu dospelých s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra (MIBC).“*

### 3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Liek Imfinzi je v aktuálne platnom ZKL [13] kategorizovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC; z angl. Non-Small Cell Lung Carcinoma) exprimujúcim PD-L1 na  $\geq 1$  % nádorových buniek a u ktorých po konkomitantnej chemoradiačnej liečbe na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia. DR má s MZ SR uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA; z angl. Managed Entry Agreement) pre túto indikáciu. DR v minulosti nežiadal o kategorizáciu lieku Imfinzi v indikácii liečby MIBC.

O ďalších požadovaných indikáciách aktuálne prebiehajú konania:

- Malobunkový karcinóm pľúc v pokročilom štádiu (žiadost' ZM v konaní ID 36642) – prebiehajúce konanie, NIHO hodnotenie L172A s vydaným 1.-stupňovým rozhodnutím,
- Karcinóm žľazových ciest (žiadost' ZM v konaní ID 36646) – prebiehajúce konanie, NIHO hodnotenie L172B s vydaným 1.-stupňovým rozhodnutím,
- Resekovateľný NSCLC (žiadost' ZM v konaní ID 37450) – prebiehajúce konanie, NIHO hodnotenie L192,
- Malobunkový karcinóm pľúc v limitovanom štádiu (žiadost' ZM v konaní ID 37795) – prebiehajúce konanie (DR vyzvaný na uzatvorenie MEA), NIHO hodnotenie L208,
- Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (žiadost' ZM v konaní ID 39978) – rozpracované NIHO hodnotenie L267.

Na základe dát z účtu poistenca z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) za rok 2023 nebola intervencia hrazená podľa § 88 Zákona 363/2011 Z. z. [22], pričom v dátach z účtu poistenca za rok 2026 sme v diagnóze C67.9 identifikovali spotrebu lieku Imfinzi na úrovni 9 balení [23]. Centrálne obstarávanie hodnotenej intervencie nie je zavedené [24].

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

DR navrhuje rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Imfinzi 50 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (con inf 1x10 ml/500 mg (liek. inj. skl.)), pričom uvádza úradne určenú cenu 1 731,02 € a konečnú cenu 1 936,52 € za balenie lieku Imfinzi, kde úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) predstavuje 1 743,79 € a doplatok poistenca (DOP) predstavuje 192,73 €. Uvedené úhrady vychádzajú zo ZKL platného k 04/2026 [25]. V priebehu vypracovania tohto hodnotenia došlo k zníženiu DOP, pričom v aktuálne platnom ZKL (09/2026) je DOP vo výške 137,74 € a konečná cena lieku je vo výške 1 881,53 € [13].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

*„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba po radikálnej cystektómii, na liečbu dospelých s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra (MIBC).“*

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Podľa osloveného odborníka hodnotená intervencia v súčasnosti nie je indikovaná nad rámec SPC (tzv. off-label).

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia v nasledovnom znení (doplnené je vyznačené **tučným písmom**):

*„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba po radikálnej cystektómii, na liečbu dospelých s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra (MIBC). **Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.**“*

Odôvodnenie:

V štúdií NIAGARA, ktorá je klinickým dôkazom pre toto hodnotenie, boli zaradení iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1. Pre pacientov s ECOG  $\geq 2$  preto nie je k dispozícii dôkaz o účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie.

### 3.7. Relevantné komparátory (B0001)

**Za relevantný komparátor v hodnotenej indikácii považujeme neoadjuvantnú chemoterapiu (NACHT) založenú na podávaní gemcitabínu a cisplatiny (GEM + CPT), po ktorej nasleduje radikálna cystektómia (RC). Voľba komparátora podľa NIHO je v súlade s voľbou komparátora podľa DR.**

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

- Podľa európskych odporúčaní EAU je štandardným terapeutickým postupom pre liečbu pacientov s MIBC v štádiách T2 – T4a N0M0 RC. Pre pacientov, ktorí sú vhodní na NACHT na báze CPT a zároveň na imunoterapiu, je odporúčaná perioperačná chemoterapia (CHT) v podobe GEM + CPT + DUR. U pacientov vhodných na CPT CHT je odporúčané i samostatné podanie kombinovanej NACHT (GEM + CPT) bez podania adjuvantnej terapie [5]. Komparátor zvolený NIHO sa zhoduje s uvedenými odporúčaniami.
- Na základe výstupu z poradného výboru dodaného DR je v slovenskej klinickej praxi u väčšiny pacientov, ktorí sú indikovaní na RC a zároveň sú vhodní na CHT na báze CPT, podávaná pred vykonaním samotného zákroku NACHT v podobe GEM + CPT. V rámci poradného výboru odborníci potvrdili, že v roku 2022 bolo vykonaných ■■■ cystektómií u pacientov s MIBC, pričom ■■■ z nich pred RC podstúpilo NACHT GEM + CPT [1].
- Odborník oslovený NIHO uviedol, že v súčasnosti je v slovenskej klinickej praxi používaná terapia GEM + CPT, pričom GEM je podávaný v 1. a 8. deň cyklu v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> a CPT v dávke 70 mg/m<sup>2</sup>, v prípade oboch cytostatík po dobu 4 cyklov. U pacientov so zníženou glomerulárnou filtráciou je indikované rozdelenie dávky, tzv. „split-dose“. Na základe informácií poskytnutých od osloveného odborníka nie je

jasné, aká je dĺžka jedného terapeutického cyklu v slovenskej klinickej praxi. DR predpokladá pre obe podávané liečivá 21-dňový terapeutický cyklus, rovnako ako v prípade intervencie.

- Hodnotiaca skupina (EAG; z angl. Evidence Assessment Group) Anglického Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE; z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) považovala za relevantný komparátor NACHT a RC, ktorá nebola nasledovaná adjuvantnou terapiou alebo bola nasledovaná adjuvantnou terapiou v podobe NIV pre pacientov s expresiou PD-L1  $\geq 1\%$  [26]. Dôvody, pre ktoré adjuvantná terapia NIV nie je relevantným komparátorom, sú diskutované v nasledujúcej kapitole.

Zložky liečebného režimu komparátora (GEM + CPT a následná RC) sú bližšie popísané v kapitole 3.3. DR pre NACHT bez podania DUR, t. j. výhradne GEM + CPT predpokladá rovnaké dávkovanie ako v prípade podania s DUR.

V prípade GEM oslovený odborník uviedol, že v slovenskej klinickej praxi je využívaná schéma s dvoma podaniami GEM v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. deň cyklu po dobu 4 cyklov, pričom odborník bližšie nešpecifikoval dĺžku terapeutického cyklu. Uvedený spôsob dávkovania je odlišný od dávkovania v SPC pre GEM (podanie v 1., 8. a 15. deň cyklu). SPC bližšie nešpecifikuje počet podávaných terapeutických cyklov [14].

V prípade CPT oslovený odborník uviedol, že v slovenskej klinickej praxi je CPT podávaná v dávke 70 mg/m<sup>2</sup> po dobu 4 cyklov, pričom odborník bližšie nešpecifikoval dĺžku terapeutického cyklu. SPC bližšie nešpecifikuje počet podávaných terapeutických cyklov.

### 3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

**Za relevantné komparátory nepovažujeme perioperačnú terapiu enfortumabom vedotín (EV) v kombinácii s pembrolizumabom (PEM), neoadjuvantnú kombinovanú chemoterapiu na báze karboplatiny (KPT), adjuvantnú kombinovanú chemoterapiu na báze cisplatiny (CPT), adjuvantnú terapiu nivolumabom (NIV), rádioterapiu a ani neoadjuvantnú chemoterapiu nasledovanú chirurgickými zákrokmi inými než RC alebo terapeutické režimy bez chirurgickej intervencie.**

#### Perioperačná terapia enfortumabom vedotín v kombinácii s pembrolizumabom (EV + PEM)

Perioperačná terapia EV + PEM je súčasťou odporúčaní EAU (2026), ktoré v uvedenej veci vychádzajú z výsledkov prezentovaných na Výročnom zasadnutí Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO; z angl. European Society for Medical Oncology) [5]. EV + PEM je odporúčaný na liečbu pacientov s MIBC, ktorí nie sú vhodní na chemoterapiu na báze CPT, čo vzhľadom na požadované IO (podávanie DUR v kombinácii s GEM a CPT) nezodpovedá cieľovej populácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. EV nie je kategorizovaný v aktuálne platnom ZKL [13]. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme perioperačný režim EV + PEM za relevantný komparátor.

#### Neoadjuvantná kombinovaná chemoterapia na báze KPT

Podľa EAU odporúčaní (2026) nie je vhodné indikovať NACHT na báze KPT u pacientov, ktorí nie sú vhodní na NACHT na báze CPT [5]. Podľa výstupu z poradného výboru dodaného DR je využitie KPT v slovenskej klinickej praxi [REDACTED]. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme NACHT na báze KPT za relevantný komparátor.

#### Adjuvantná kombinovaná chemoterapia na báze CPT

EAU odporúčania (2026) uvádzajú možnosť indikovania adjuvantnej kombinovanej chemoterapie u pacientov v štádiách pT3/4 a/alebo pN+ v prípade, že nepodstúpili systémovú neoadjuvantnú terapiu [5]. Uvedená liečba by mohla byť na základe týchto odporúčaní indikovaná iba pre časť cieľovej populácie s resekovateľným MIBC (T2 – T4a N0 M0). Podanie adjuvantnej CHT je teda obmedzené na prípady bez predchádzajúceho podania neoadjuvantnej terapie, čo vzhľadom na požadované indikačné obmedzenie a perioperačný charakter hodnotenej intervencie nepovažujeme za relevantnú populáciu pacientov. Podľa osloveného odborníka nie je podanie adjuvantnej terapie v slovenskej klinickej praxi u pacientov, ktorí podstúpili neoadjuvantnú terapiu dostupné. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme adjuvantnú kombinovanú terapiu na báze CPT za relevantný komparátor.

### Adjuvantná terapia NIV

EAU odporúčania (2026) uvádzajú adjuvantnú terapiu NIV pre pacientov s vysoko rizikovým svalovinu infiltrujúcim uroteliálnym karcinómom ( $\geq$  ypT2N0 po neoadjuvantnej chemoterapii alebo pT3/4 a/alebo pN+ u pacientov, ktorí nie sú vhodní alebo odmietli adjuvantnú chemoterapiu na báze CPT), a to výhradne u pacientov s expresiou PD-L1  $\geq$  1% (podľa EMA) [5]. Pre úplnosť je nutné poznamenať, že pacienti, ktorí odmietajú alebo nie sú vhodní na adjuvantnú terapiu CPT, sú zároveň pacienti, ktorí nepodstúpili neoadjuvantnú terapiu (viď. predchádzajúci odstavec). NIV v uvedenej indikácii nie je súčasťou aktuálne platného ZKL [13]. Neidentifikovali sme informácie, ktoré by naznačovali úhradu NIV v predmetnej indikácii nad rámec kategorizácie. Oslovený odborník uviedol, že adjuvantná terapia nie je v SR dostupná. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme adjuvantnú terapiu NIV za relevantný komparátor.

### Rádioterapia

V rámci EAU odporúčaní (2026) nie je perioperačná rádioterapia u pacientov s MIBC odporúčaná. Adjuvantná rádioterapia môže byť pacientom indikovaná po RC, a to s cieľom zlepšiť prežívanie bez lokoregionálneho relapsu, avšak bez ohľadu na zlepšenie celkového prežívania. Takáto forma terapie má slabé odporúčanie. Rovnako sa neodporúča ani samostatná externá lúčová rádioterapia [5]. Neidentifikovali sme, že by rádioterapia bola vo významnej miere používaná v slovenskej klinickej praxi pre liečbu pacientov s MIBC. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepovažujeme rádioterapiu za relevantný komparátor.

### Neoadjuvantná chemoterapia nasledovaná chirurgickými zákrokmi inými než RC alebo bez chirurgickej intervencie

Hodnotenú intervenciu je podľa požadovaného IO možné podávať perioperačne u pacientov s plánovanou RC, ktorí by mali byť v čase výberu terapie na RC spôsobilí. Časť pacientov však v klinickej praxi nakoniec RC nepodstúpi a podstúpi namiesto RC iný chirurgický zákrok, alebo nepodstúpi akúkoľvek operáciu. Podľa informácií z poradného výboru dodaných DR [REDACTED]

[REDACTED]. Na základe dostupných informácií nevieme spoľahlivo odhadnúť, v akej miere k takejto situácii dochádza v slovenskej klinickej praxi a aký podiel pacientov [REDACTED]. RC je podľa odporúčaní štandardnou formou chirurgickej liečby so silným odporúčaním v hodnotenej populácii pacientov, predpokladáme teda, že ju podstúpi väčšina pacientov a vyššie uvedené situácie môžu byť dôsledkom vývoja klinickej situácie u konkrétného pacienta. Z týchto dôvodov nepovažujeme liečebné režimy zahŕňajúce iné operačné prístupy než RC za relevantné komparátory.

## 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 pre ukazovatele účinnosti

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

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NCT         | Poznámka | Intervencia                | Komparátor     | Počet pacientov | Stav                               |
|-------------|----------|----------------------------|----------------|-----------------|------------------------------------|
| NCT03732677 | NIAGARA  | DUR + GEM + CPT → RC → DUR | GEM + CPT → RC | 1 063 (533:530) | Prebiehajúca, bez náboru pacientov |

DUR – durvalumab, GEM – gemcitabín, CPT – cisplatina, RC – radikálna cystektómia. Predpokladaný dátum ukončenia štúdie je 06/2026.

Zdroj: [27]

#### 4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia **NIAGARA** je multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy III. Cieľom štúdie je porovnať účinnosť a bezpečnosť DUR v kombinácii s GEM + CPT v rámci NACHT nasledovanej DUR v monoterapii v rámci adjuvantnej terapie (DUR + GEM + CPT → RC → DUR) voči GEM + CPT v NACHT, ktorá nie je nasledovaná adjuvantnou terapiou (GEM + CPT → RC) u pacientov s resekovateľným MIBC v štádiách T2N0/1M0-T4aN0/1M0, ktorí sú kandidátmi na RC a nepodstúpili predchádzajúcu terapiu [28].

Pacienti boli stratifikovaní na základe nasledujúcich parametrov:

- klinické štádium tumoru – T2N0 vs. > T2N0 (T2N1, T3, T4a);
- renálne funkcie – adekvátne vs. hraničné renálne funkcie;
- PD-L1 status – vysoká vs. nízka/negatívna expresia.

Crossover medzi ramenami nebol v štúdiu povolený. Nábor pacientov s hraničnými renálnymi funkciami bol protokolom obmedzený na 20 % z celkovej populácie v štúdiu. Nábor pacientov s ochorením v štádiu T2N0 bol obmedzený na 40 % z celkovej populácie, pričom po dosiahnutí tejto hranice bol umožnený iba nábor pacientov vo vyšších štádiách.

Pacienti boli randomizovaní do 1 z 2 ramien. Pacienti v ramene s durvalumabom (DUR) dostali NACHT, ktorá bola nasledovaná RC a adjuvantnou terapiou. Pacienti v ramene komparátora (COM) dostali NACHT, ktorá bola nasledovaná RC, pričom u týchto pacientov nebola administrovaná adjuvantná terapia. Dávkovanie jednotlivých zložiek liečebných režimov v oboch ramenách uvádza Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Dávkovacie schémy v štúdiu NIAGARA

| Intervencia (DUR)                                                                  | Komparátor (COM)                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Neoadjuvantná terapia – cyklus s dĺžkou 21 dní, opakovanie po dobu 4 cyklov</b> |                                                            |
| DUR – 1. deň cyklu v dávke 1 500 mg IV                                             | -                                                          |
| CPT – 1. deň cyklu v dávke 70 mg/m <sup>2</sup> IV                                 | CPT – 1. deň cyklu v dávke 70 mg/m <sup>2</sup> IV         |
| GEM – 1. a 8. deň cyklu v dávke 1 000 mg/m <sup>2</sup> IV                         | GEM – 1. a 8. deň cyklu v dávke 1 000 mg/m <sup>2</sup> IV |
| <b>Adjuvantná terapia – cyklus s dĺžkou 28 dní, opakovanie po dobu 8 cyklov</b>    |                                                            |
| DUR – 1. deň cyklu v dávke 1 500 mg IV                                             | -                                                          |

U pacientov s hraničnými renálnymi funkciami (kreatínové klírens  $\geq 40$  mL/min až  $< 60$  mL/min) bolo pre obe ramená v rámci neoadjuvantnej terapie upravené dávkovanie CPT na tzv. „split-dose“ režim, kedy bola CPT podaná v 1. deň cyklu v dávke 35 mg/m<sup>2</sup> a následne 8. deň cyklu v dávke 35 mg/m<sup>2</sup>.

Zdroj: [28]

## Postup pacientov medzi jednotlivými terapeutickými fázami

### Neoadjuvantná fáza terapie

Pacienti s progresiou v neoadjuvantnej fáze terapie definovanou podľa kritérií RECIST 1.1 mohli postúpiť do adjuvantnej fázy, ak táto progresia nevyučovala vykonanie RC (t. j. progresia bola lokálna alebo limitovaná na lokálne lymfatické uzliny). Pacienti s progresiou, ktorá vylučovala vykonanie RC (t. j. vznik vzdialených metastáz) prešli do fázy follow-up a boli sledovaní pre celkové prežívanie.

### Cystektómia a Non-Cystectomy Extension Phase (NCE)

Po ukončení neoadjuvantnej terapie boli vhodní pacienti indikovaní na RC, ktorá mala byť vykonaná čo najskôr, ideálne 14 až 56 dní po poslednej dávke neoadjuvantnej terapie. RC bola povinnou súčasťou liečby všetkých pacientov v štúdiu. Pacientom, u ktorých došlo k progresii ochorenia (t. j. vznik vzdialených metastáz), nebolo možné vykonať RC, pričom takíto pacienti prešli do fázy follow-up a boli sledovaní pre celkové prežívanie. Pacienti, ktorým bolo možné na základe názoru vyšetrujúceho lekára a/alebo chirurgického vyšetrenia vykonať iba parciálnu cystektómiu, mohli ďalej pokračovať v liečbe adjuvantnou terapiou. Pacienti, ktorí RC podstúpili, mohli pokračovať v adjuvantnej terapii podľa ramena, do ktorého boli randomizovaní.

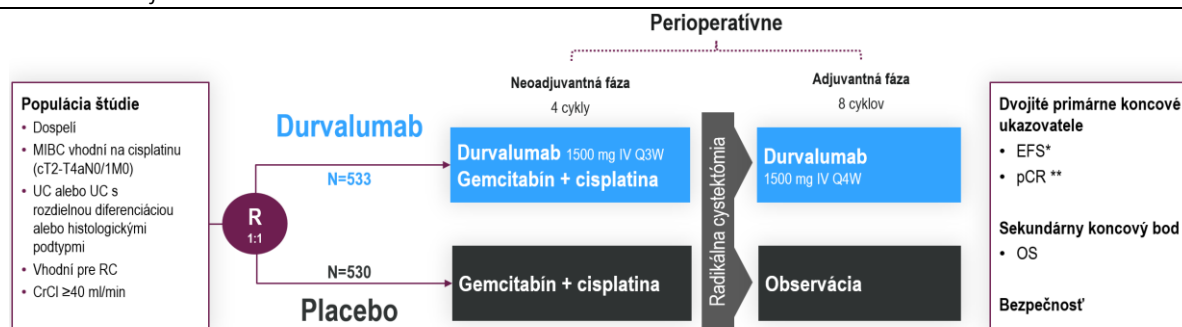
Pacienti, ktorí odmietli podstúpiť RC a dosiahli kompletnú klinickú odpoveď<sup>10</sup>, mohli po konzultácii so sponzorom a na základe jeho súhlasu vstúpiť do NCE, kde im bola podávaná adjuvantná terapia na základe ramena, do ktorého boli randomizovaní. Pacienti z ramena DUR v NCE dostávali DUR v monoterapii v dávke 1 500 mg po dobu ôsmich 28-dňových cyklov.

### Adjuvantná fáza terapie

Adjuvantná terapia sa mala začať 42 až 120 dní po RC. Liečba bola v adjuvantnej fáze ukončená pri progresii vyhodnotenej podľa RECIST. Pacienti s potvrdenou rekurenciou po RC prešli do fázy follow-up.

<sup>10</sup> Kompletná klinická odpoveď je vyhodnotená na základe multinodálneho vyšetrenia, ktoré zahŕňa povinnú cystoskopiou, vyšetrenie v anestéze a CT/MRI. Podľa lokálnej praxe by sa mali vykonať biopsia a odber moču na cytologické vyšetrenie, PET-CT u pacientov s cN1.

Obrázok 2: Dizajn štúdie NIAGARA



Rameno durvalumab v tomto hodnotení označujeme ako DUR, rameno placebo označujeme ako COM.

Zdroj: [1]

Následnú liečbu dostalo v ramene DUR 9,9 % pacientov, zatiaľ čo v ramene COM to bolo 17,5 % pacientov. Najčastejším typom následnej terapie bola imunoterapia (3,4 % v DUR a 11,7 % v COM), chemoterapeutické režimy (6,4 % v DUR a 8,3 % v COM) a rádioterapia (4,9 % v DUR a 5,8 % v COM) [26; str. 209].

Sponzorom štúdie bola spoločnosť AstraZeneca AB.

#### 4.1.2 Hodnotené ukazovatele

##### Mortalita

**Celkové prežívanie (OS;** z angl. Overall Survival) pacientov je protokolom štúdie definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS je sekundárnym ukazovateľom [28].

##### Morbidity

**Prežívanie bez udalosti (EFS;** z angl. Event-Free Survival) je protokolom štúdie definované ako čas od randomizácie do:

- rekurencie ochorenia po RC<sup>11</sup>;
- času prvej dokumentovanej progresie u pacientov, ktorí nie sú zdravotne vhodní na RC<sup>12</sup>;
- času predpokladanej RC u pacientov, ktorí:
  - odmietli podstúpiť RC;
  - alebo nepodstúpili RC v prípade prítomnosti reziduálneho ochorenia;
- času smrti z akéhokoľvek dôvodu, podľa toho ktoré nastane skôr.

U pacientov, ktorí splnia kritériá kompletnej klinickej odpovede, odmietnu iníciaľnu RC a vstúpia do NCE, je EFS definované ako čas do prvej rekurencie ochorenia po vykonaní odloženej RC (ak je vykonaná). U pacientov, ktorí odmietnu alebo sú zdravotne nevhodní na vykonanie odloženej RC, je EFS zaznamenaná v čase jednoznačnej progresie.

EFS bolo vyhodnotené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (BICR; z angl. Blinded Independent Central Reviewer) a je koprímárnym ukazovateľom [28].

**Kompletná patologická odpoveď (pCR;** z angl. Pathological Complete Response) je protokolom štúdie definovaná ako podiel pacientov, u ktorých bolo na základe vzorky získanej z RC vykonanej po neoadjuvantnej terapii stanovené štádium T0N0M0. pCR bolo vyhodnotené centrálnym patologickým hodnotením a je koprímárnym ukazovateľom spolu s EFS [28].

##### Kvalita života

**EORTC QLQ-C30** je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

<sup>11</sup> Za rekurenciu je považovaná lokálna (panvová) rekurencia, rekurencia v močovom trakte alebo vznik vzdialených metastáz.

<sup>12</sup> Pacienti, u ktorých počas neoadjuvantnej terapie dôjde k progresii mimo panvy alebo panvovej lymfatickej uzliny, sú považovaní za neresekovateľných a nepodstúpia RC.

Questionnaire-Core Questionnaire). EORTC QLQ-C30 sa skladá z 30 otázok a meria fyzické, psychologické a sociálne fungovanie pacientov s rakovinou. Vyššie skóre pre funkčné škály (fyzické fungovanie, fungovanie v rámci spoločnosti, kognitívne, emočné a sociálne fungovanie) a celkový zdravotný stav indikuje lepšiu kvalitu života. Nižšie skóre na symptómových (únava, bolesť, nevoľnosť a zvracanie) a jednopoložkových škálach (celkový zdravotný stav, fyzické, kognitívne, sociálne a emočné fungovanie, fungovanie v rámci spoločnosti) naznačuje lepšiu kvalitu života. Vyhodnotenie kvality života prostredníctvom dotazníka EORTC QLQ-C30 bolo protokolom štúdie definované ako sekundárny ukazovateľ. V uvedenom ukazovateli bol vyhodnotený čas do definitívneho/trvalého klinicky významného zhoršenia a adjustovaná priemerná zmena skóre v oboch ramenách. Čas do definitívneho/ trvalého klinicky významného zhoršenia bol protokolom definovaný ako čas od randomizácie do prvého pozorovania  $\geq 10$ -bodového zhoršenia od východiskovej hodnoty, po ktorom nebude pozorované  $< 10$ -bodové zhoršenie od východiskovej hodnoty. Podľa protokolu štúdie je za klinicky významnú zmenu v rámci tohto dotazníka považovaná absolútna zmena (záporná aj kladná) od východiskového skóre o  $\geq 10$  bodov [28].

**EQ-5D-5L** (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je standardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol. Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (**VAS**) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Vyhodnotenie kvality života prostredníctvom dotazníka EQ-5D-5L bolo protokolom štúdie definované ako exploratívny ukazovateľ [28].

### 4.1.3 Populácia

#### Inklúzne a exklúzne kritériá

Tabuľka 8: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá štúdie NIAGARA

| Kľúčové inklúzne kritériá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kľúčové exklúzne kritériá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Vek <math>\geq 18</math> rokov</li> <li>Histologicky alebo cytologicky potvrdený svalovinu infiltrujúci TCC/UC močového mechúra v štádiách T2 – T4aN0/1M0</li> <li>Histologické typy z prechodových buniek a zmiešané prechodové/neprechodové/variantné prechodové histologické typy</li> <li>Zdravotná spôsobilosť na liečbu neoadjuvantnou terapiou a RC</li> <li>Nepodstúpenie predchádzajúcej systémovej terapie alebo imunoterapie MIBC</li> <li>ECOG PS 0 – 1</li> <li>Známy PD-L1 stav pred randomizáciou</li> <li>Adekvátne funkcia orgánov a kostnej drene definovaná protokolom</li> <li>Predpokladaná dĺžka života <math>\geq 12</math> týždňov v čase randomizácie</li> <li>Hmotnosť <math>&gt; 30</math> kg pri vstupe do štúdie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Štádiá ochorenia s N2 – 3, M1 alebo štádium T4b</li> <li>Histologické typy výhradne z neprechodových buniek a malobunkové histologické typy</li> <li>TCC/UC, ktorý primárne nepostihuje močový mechúr (postihuje močovod, močovú trubicu alebo obličkovú panvičku)</li> <li>Nutnosť prevedenia nefroureterektómie alebo ureterektómie spolu s RC</li> <li>Neoperovateľný nádor s fixáciou k stene panvy</li> <li>Pacienti s anamnézou rôznych ochorení definovaných podľa protokolu</li> <li>Predchádzajúca imunoterapia (s výnimkou BCG vakcíny)</li> <li>Prechádzajúca panvová rádioterapia 2 roky pred randomizáciou</li> <li>Podanie živej vakcíny 30 dní pred prvou dávkou imunoterapie</li> <li>Podstúpenie chirurgického zákroku 28 dní pred prvou dávkou imunoterapie</li> <li>Aktuálna alebo predchádzajúca liečba imunosupresívami 14 dní pred prvou dávkou DUR</li> </ul> |

BCG – vakcína proti tuberkulóze, ktorá sa používa vo forme imunoterapie pri MCL (z angl. *Bacillus Calmette-Guérin*); TCC – karcinóm z prechodových buniek (z angl. *Transitional Cell Carcinoma*); UC – uroteliálny karcinóm (z angl. *Urothelial Carcinoma*)

Zdroj: [28]

## Opis populácie

Obrázok 3: Vstupné charakteristiky populácie v štúdiu NIAGARA

| Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.* |                    |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Characteristic                                                                  | Durvalumab (N=533) | Comparison (N=530) |
| Age — yr                                                                        |                    |                    |
| Median (range)                                                                  | 65 (34–84)         | 66 (32–83)         |
| ≥75 — no. (%)                                                                   | 58 (10.9)          | 63 (11.9)          |
| Sex — no. (%)                                                                   |                    |                    |
| Male                                                                            | 437 (82.0)         | 433 (81.7)         |
| Female                                                                          | 96 (18.0)          | 97 (18.3)          |
| Race — no. (%)†                                                                 |                    |                    |
| White                                                                           | 354 (66.4)         | 358 (67.5)         |
| Asian                                                                           | 152 (28.5)         | 145 (27.4)         |
| Black                                                                           | 6 (1.1)            | 4 (0.8)            |
| Other                                                                           | 7 (1.3)            | 1 (0.2)            |
| Missing data                                                                    | 14 (2.6)           | 22 (4.2)           |
| Region — no. (%)                                                                |                    |                    |
| Europe                                                                          | 265 (49.7)         | 287 (54.2)         |
| Asia                                                                            | 151 (28.3)         | 143 (27.0)         |
| North America and Australia                                                     | 66 (12.4)          | 62 (11.7)          |
| South America                                                                   | 51 (9.6)           | 38 (7.2)           |
| ECOG performance-status score — no. (%)‡                                        |                    |                    |
| 0                                                                               | 418 (78.4)         | 415 (78.3)         |
| 1                                                                               | 115 (21.6)         | 115 (21.7)         |
| Smoking status — no. (%)                                                        |                    |                    |
| Current                                                                         | 122 (22.9)         | 130 (24.5)         |
| Former                                                                          | 255 (47.8)         | 269 (50.8)         |
| Never                                                                           | 144 (27.0)         | 120 (22.6)         |
| Missing data                                                                    | 12 (2.3)           | 11 (2.1)           |
| Histologic type — no. (%)§                                                      |                    |                    |
| Invasive urothelial carcinoma, not otherwise specified                          | 457 (85.7)         | 441 (83.2)         |
| Urothelial carcinoma with squamous differentiation                              | 38 (7.1)           | 49 (9.2)           |
| Urothelial carcinoma with glandular differentiation                             | 10 (1.9)           | 15 (2.8)           |
| Urothelial carcinoma with other histologic subtype                              | 28 (5.3)           | 25 (4.7)           |
| Tumor stage — no. (%)¶                                                          |                    |                    |
| T2N0                                                                            | 215 (40.3)         | 213 (40.2)         |
| Higher than T2N0                                                                | 318 (59.7)         | 317 (59.8)         |
| Regional lymph-node stage — no. (%)§                                            |                    |                    |
| N0                                                                              | 505 (94.7)         | 500 (94.3)         |
| N1                                                                              | 28 (5.3)           | 30 (5.7)           |
| Creatinine clearance — no. (%)                                                  |                    |                    |
| ≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>                                                  | 432 (81.1)         | 430 (81.1)         |
| 40 to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>                                            | 101 (18.9)         | 100 (18.9)         |
| Tumor PD-L1 expression level — no. (%)                                          |                    |                    |
| High                                                                            | 389 (73.0)         | 388 (73.2)         |
| Low or none                                                                     | 144 (27.0)         | 142 (26.8)         |

\* Shown are data for the intention-to-treat population, which included all the patients who were randomly assigned to receive neoadjuvant chemotherapy plus durvalumab, followed by adjuvant durvalumab after cystectomy (durvalumab group), or neoadjuvant chemotherapy followed by cystectomy alone (comparison group). Percentages may not sum to 100 because of rounding.

† Race was reported by the patient.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

§ Histologic type, tumor stage, and regional lymph-node stage were assessed by the investigator on the basis of a pathological tumor assessment of a sample obtained during transurethral resection of the bladder tumor, an examination of the patient under anesthesia after the transurethral resection of the bladder tumor, and findings on computed tomography or magnetic resonance imaging.

¶ Tumor staging was performed according to the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer *AJCC Cancer Staging Manual*.<sup>16</sup>

|| Baseline samples were assessed with the Ventana PD-L1 (SP263) assay (Ventana Medical Systems) according to the TC/IC25% algorithm, in which a high expression level was defined as PD-L1 expression on at least 25% of tumor cells, at least 25% of immune cells if immune cells were present in more than 1% of the tumor area, or 100% of immune cells if immune cells were present in 1% of the tumor area.

Zdroj: [29]

#### 4.1.4 Čas analýzy dát

Podľa štatistického plánu štúdie NIAGARA bolo testovanie EFS naplánované na 2 priebežné analýzy (IA; z angl. Interim Analysis) a jednu finálnu analýzu (FA; z angl. Final Analysis). IA1 mala prebehnúť v čase analýzy pCR a IA2 pri výskyte 410 EFS udalostí, alebo v apríli 2024, podľa toho, čo nastane skôr. FA bola podľa protokolu štúdie naplánovaná pri výskyte 451 EFS udalostí, alebo v júni 2025, podľa toho čo nastane skôr.

Testovanie OS bolo taktiež naplánované na dve IA a jednu FA. IA1 pre OS mala byť podľa štatistického plánu vykonaná v čase IA2 ukazovateľa EFS, zatiaľ čo IA2 pre OS v čase FA ukazovateľa EFS. FA pre OS bola podľa protokolu štúdie naplánovaná pri výskyte 428 OS udalostí [28]. Primárna (formálna) analýza pCR bola vykonaná približne 6 mesiacov po randomizácii posledného pacienta (z dátového zberu (DCO; z angl. Data Cut-Off) 01/2022). Neplánovaná deskriptívna reanalýza pCR bola vykonaná v čase IA2 ukazovateľa EFS (DCO 04/2024) [29].

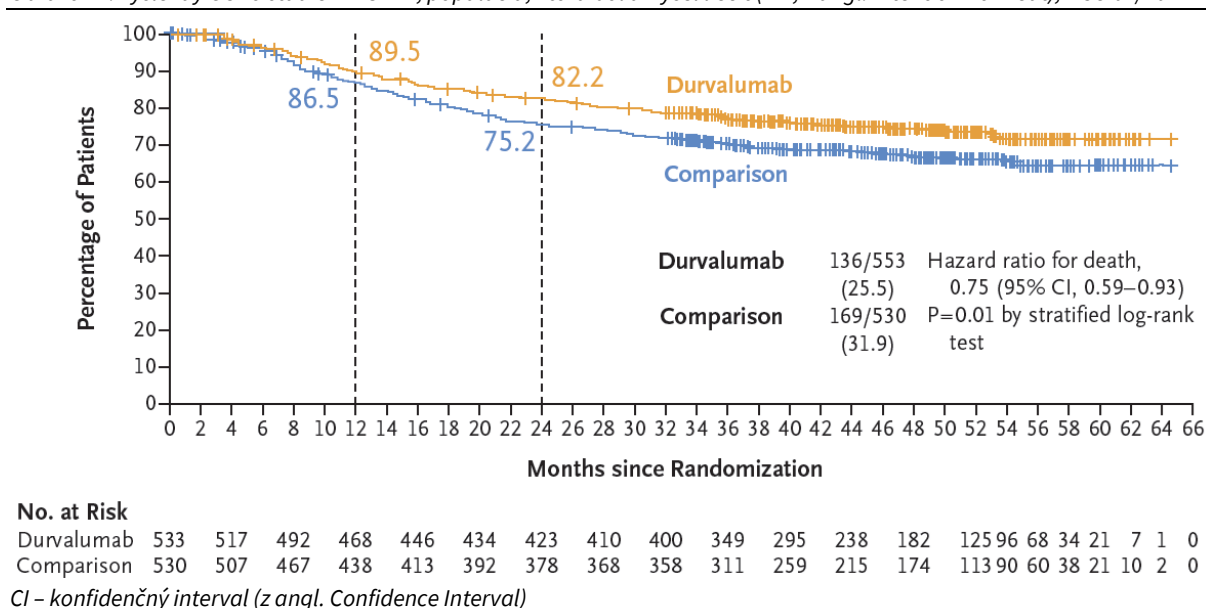
Nižšie popisované výsledky vychádzajú z DCO 04/2024, ktorý zahŕňa IA2 ukazovateľa EFS a IA1 ukazovateľa OS. V súvislosti s naplánovaným DCO 06/2025 definovaným v protokole štúdie bol DR oslovený vo forme žiadosti o súčinnosť č. 1 pre odôvodnenie nevyužitia klinických dát z DCO 05/2026, pokiaľ takýmto DR disponuje. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že [REDACTED] EFS posunutá na 08/2026. DR teda v súčasnosti nedisponuje aktuálnejšími klinickými dátami, než tými, ktoré poskytol v rámci žiadosti. Ukončenie štúdie NIAGARA je naplánované v júni 2026.

### Výsledky účinnosti

#### 4.1.5 Mortalita (D0001)

##### Celkové prežívanie (OS)

Obrázok 4: Výsledky OS zo štúdie NIAGARA, populácia, ktorú bol úmysel liečiť (ITT; z angl. Intention To Treat), DCO 04/2024



Zdroj: [1]

Obrázok 5: Detaily k výsledkom OS, ITT, DCO 04/2024

| Overall Survival Status, n (%) | Durvalumab group<br>N=533 | Comparison group<br>N = 530 |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Death, n (%)                   | 136 (25.5)                | 169 (31.9)                  |
| Censored patients, n (%)       | 397 (74.5)                | 361 (68.1)                  |
| Still in survival follow-up*   | 379 (71.1)                | 333 (62.8)                  |
| Terminated prior to death      | 18 (3.4)                  | 28 (5.3)                    |
| Withdrawal by patient          | 18 (3.4)                  | 28 (5.3)                    |

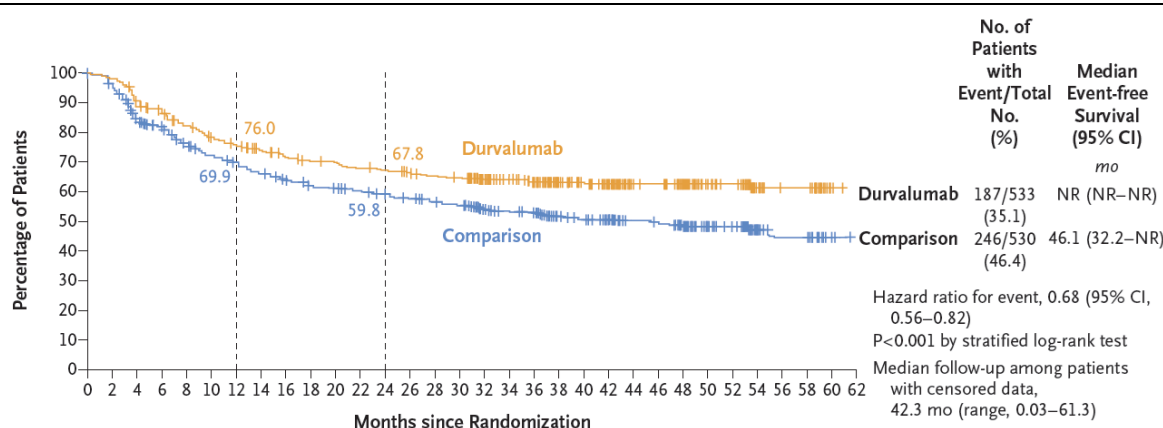
\* Zahŕňa pacientov nažive k DCO 04/2024.

Zdroj: [30]

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

##### EFS

Obrázok 6: Výsledky EFS zo štúdie NIAGARA, ITT, DCO 04/2024



##### No. at Risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Durvalumab | 533 | 475 | 424 | 386 | 356 | 344 | 330 | 315 | 282 | 255 | 202 | 141 | 115 | 86 | 81 | 32 | 20 | 20 | 1 | 0 |
| Comparison | 530 | 437 | 381 | 343 | 313 | 296 | 281 | 264 | 228 | 214 | 172 | 132 | 94  | 69 | 62 | 24 | 18 | 16 | 2 | 0 |

CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); NR – nedosiahnutá hodnota (z angl. Not Reached)

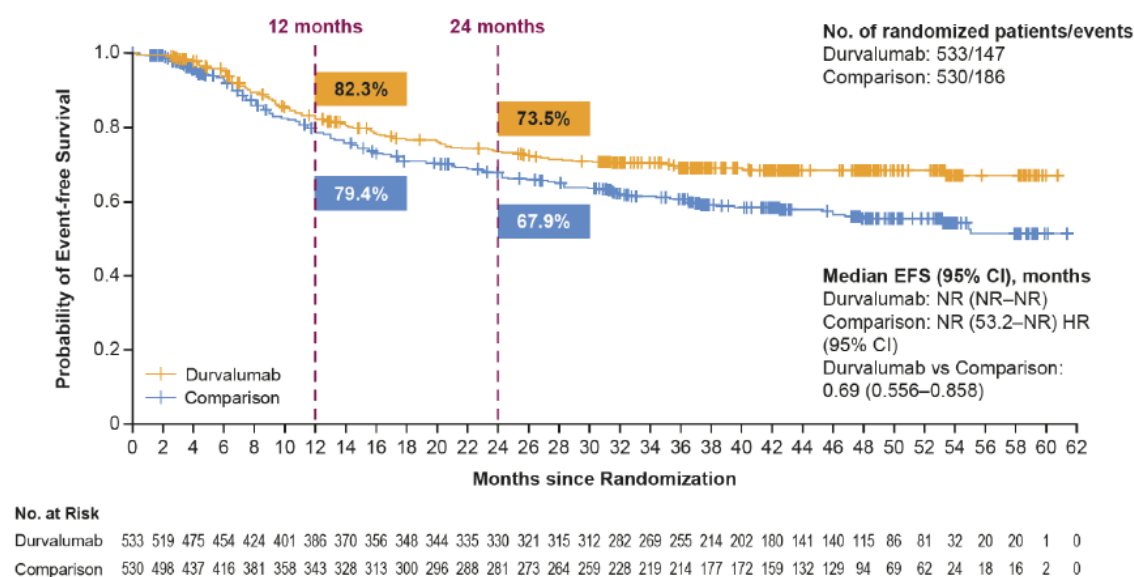
Zdroj: [1]

Obrázok 7: Detaily k výsledkom EFS, ITT, DCO 04/2024

| Event-free Survival Status, n (%)                                                      | Durvalumab group<br>N=533 | Comparison group<br>N = 530 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| <b>Total EFS events</b>                                                                | 187 (35.1)                | 246 (46.4)                  |
| Progression in participants precluding radical cystectomy                              | 9 (1.7)                   | 9 (1.7)                     |
| Refused or failure to undergo radical cystectomy in participants with residual disease | 40 (7.5)                  | 60 (11.3)                   |
| Recurrence of disease after radical cystectomy                                         | 69 (12.9)                 | 87 (16.4)                   |
| Death in the absence of other EFS events                                               | 67 (12.6)                 | 85 (16.0)                   |
| Partial cystectomy medically not justified                                             | 1 (0.2)                   | 5 (0.9)                     |
| Failure to undergo delayed cystectomy                                                  | 1 (0.2)                   | 0                           |
| <b>Censored patients</b>                                                               | 346 (64.9)                | 284 (53.6)                  |
| Event-free at time of analysis                                                         | 337 (63.2)                | 265 (50.0)                  |
| Missing neoadjuvant baseline data                                                      | 3 (0.6)                   | 3 (0.6)                     |
| Withdrawal by patient                                                                  | 6 (1.1)                   | 16 (3.0)                    |

Zdroj: [30]

Obrázok 8: Post-hoc analýza senzitivity v ukazovateli EFS u pacientov, ktorí nepodstúpili RC

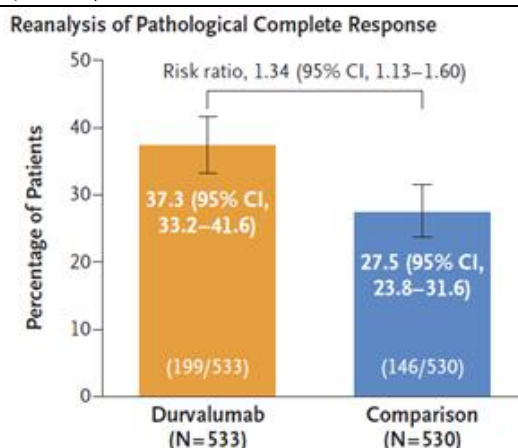


Pacienti, ktorí odmietli podstúpiť alebo nepodstúpili RC boli cenzurovaní, pričom v prípade primárnej analýzy EFS bolo nepodstúpenie RC započítavané ako EFS udalosť.

Zdroj: [30]

## pCR

Obrázok 9: pCR v štúdiu NIAGARA, ITT, DCO 04/2024



V rámci finálnej (pôvodnej) analýzy (DCO 01/2022) pCR došlo k chybe pri vyhodnotení, kedy 59 pacientov, ktorí vykazovali kompletnú odpoveď nebolo zaradených do predmetnej analýzy. Z uvedeného dôvodu bola vykonaná post-hoc reanalýza (DCO 04/2024) (s obsiahnutím predtým nezaradených pacientov). V tomto hodnotení reportujeme výhradne výsledky reanalýzy (DCO 04/2024), nakoľko sú najaktuálnejšími dostupnými výsledkami a zahŕňajú celú ITT populáciu.

CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval)

Zdroj: [1]

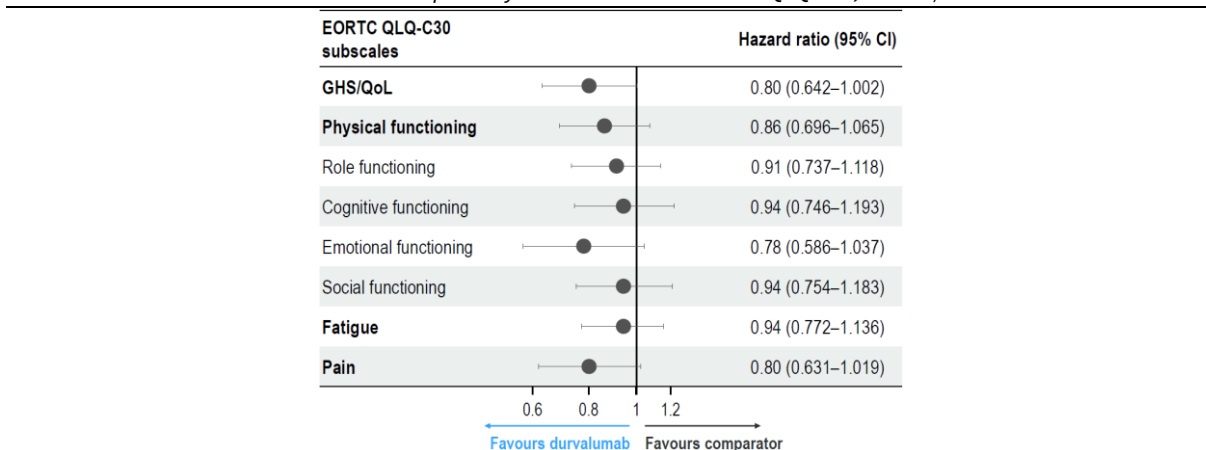
#### 4.1.7 Kvalita života (D0012, D0013)

Obrázok 10: Miera vyplnenia dotazníkov kvality života a kompliance v štúdií NIAGARA, DCO 04/2024

|                                                     | Durvalumab arm (N=533) | Comparator arm (N=530) |
|-----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                |                        |                        |
| Baseline assessment completed                       | 439 (82.4%)            | 450 (84.9%)            |
| Baseline and ≥1 postbaseline assessment completed   | 416 (78.0%)            | 410 (77.4%)            |
| Compliance rate range (baseline – adjuvant Week 29) | 50.9%–82.4%            | 44.3%–84.9%            |
| <b>EQ-5D-5L</b>                                     |                        |                        |
| Baseline assessment completed                       | 417 (78.2%)            | 430 (81.1%)            |
| Baseline and ≥1 postbaseline assessment completed   | 391 (73.4%)            | 380 (71.7%)            |
| Compliance rate range (baseline – adjuvant Week 29) | 49.9%–78.2%            | 43.2%–81.1%            |

Zdroj: [31]

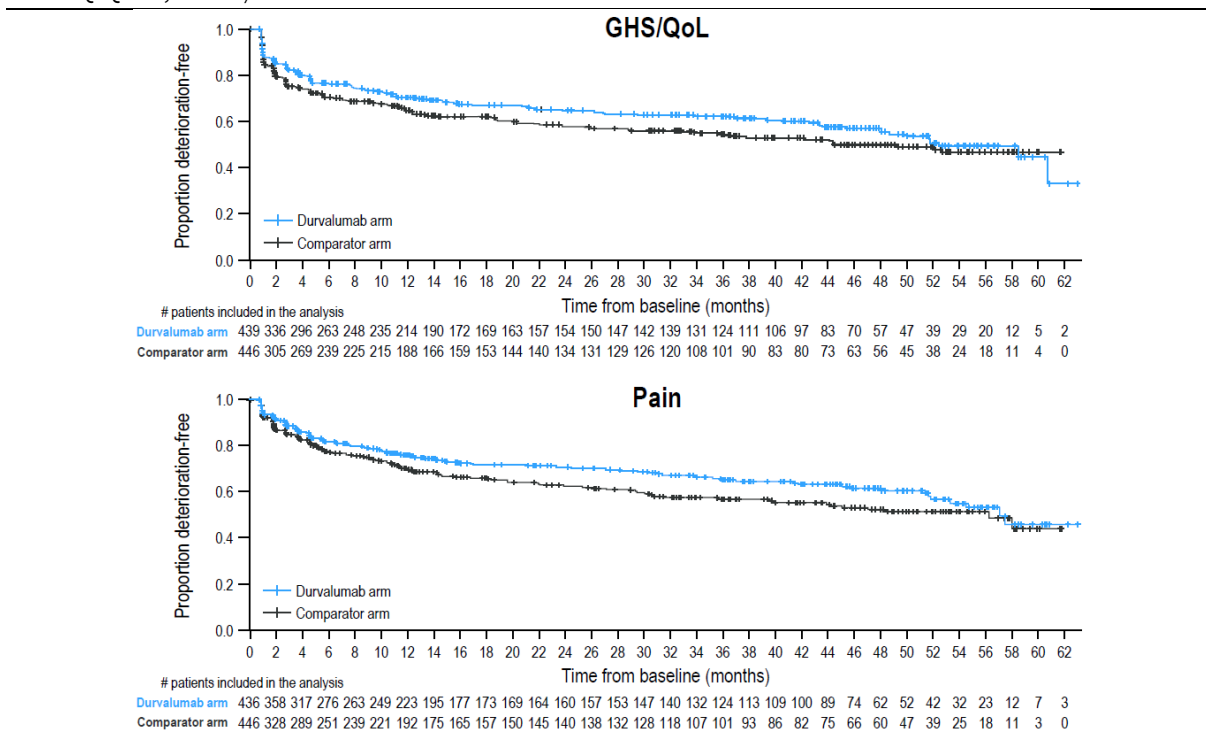
Obrázok 11: Čas do definitívneho zhoršenia podľa výsledkov dotazníka EORTC QLQ-C30, DCO 04/2024



GHS – globálny zdravotný stav (z angl. Global Health Status); CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval)

Zdroj: [31]

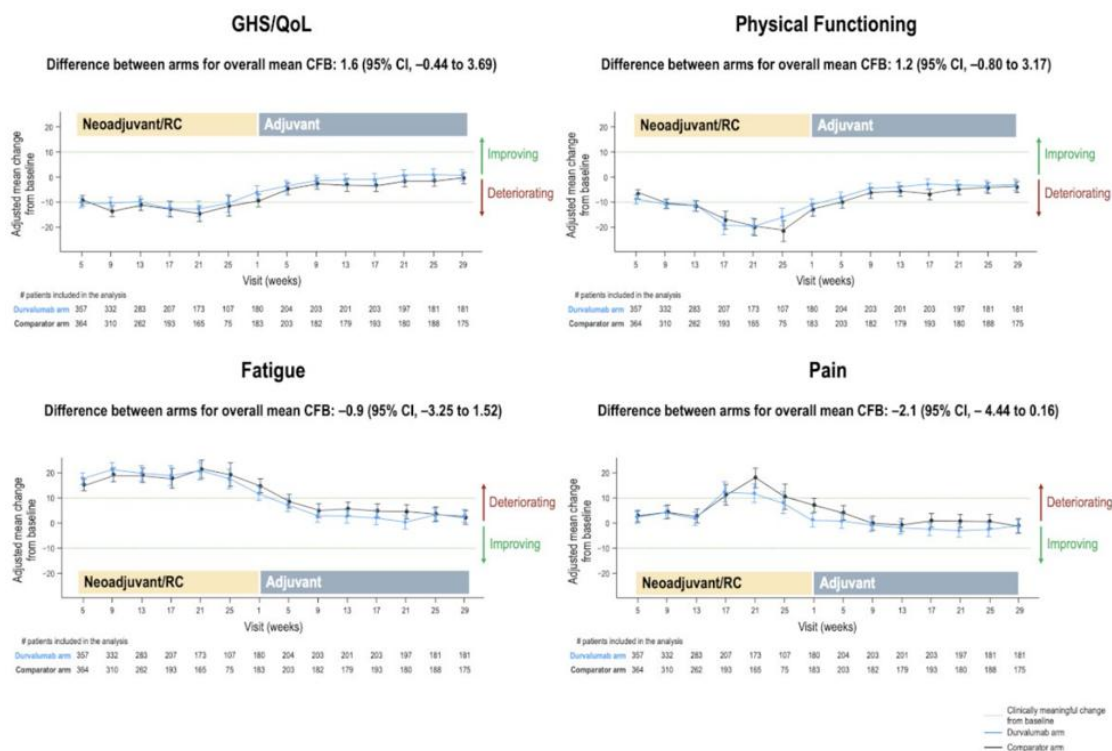
Obrázok 12: Čas do definitívneho zhoršenia na škále globálneho zdravotného stavu a bolesti podľa výsledkov dotazníka EORTC QLQ-C30, DCO 04/2024



GHS – globálny zdravotný stav (z angl. Global Health Status); QoL – kvalita života (z angl. Quality of Life)

Zdroj: [31]

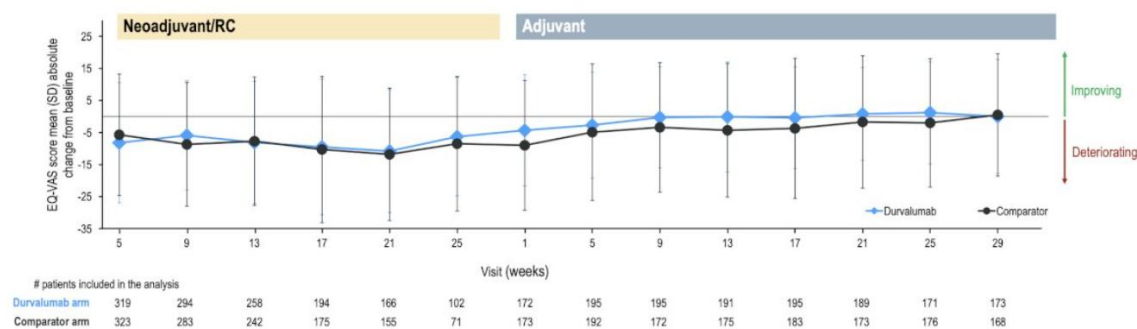
Obrázok 13: Adjustovaná zmena skóre kvality života od východiskovej hodnoty v rámci jednotlivých škál dotazníka EORTC QLQ-C30 a rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi ramenami



CFB – zmena skóre od východiskovej hodnoty (z angl. Change From Baseline); CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); GHS – globálny zdravotný stav (z angl. Global Health Status); QoL – kvalita života (z angl. Quality of Life); RC – radikálna cystektómia (z angl. Radical Cystectomy)

Zdroj: [31]

Obrázok 14: Priemerná absolútna zmena skóre kvality života od východiskovej hodnoty podľa dotazníka EQ-VAS



RC – radikálna cystektómia (z angl. Radical Cystectomy); SD – štandardná odchýlka (Z angl. Standard Deviation)

Zdroj: [31]

## 4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Súčasťou štúdie NIAGARA bola aj analýza bezpečnosti, ktorá porovnávala bezpečnosť imunoterapeutického liečebného režimu DUR + GEM + CPT → RC → DUR voči režimu GEM + CPT → RC. Detailný popis predmetnej štúdie je uvedený v kapitole 4.1.1.

### Základná charakteristika štúdií

Nižšie reportované výsledky boli analyzované v populácii pre analýzu bezpečnosti (SAS; z angl. Safety Analysis Set). SAS zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby definovanej protokolom [28]. Uvedené výsledky

vychádzajú z „as-treated“ populácie, ktorá sa líši v prípade reportovania celkového výskytu AEs/ výskytu AEs v neoadjuvantnej/ adjuvantnej fáze terapie. „As-treated“ populácia je špecificky zadefinovaná v rámci vysvetliviek pri každej skupine reportovaných AEs. DCO reportovaných výsledkov je 04/2024 [29; 30].

### Hodnotené ukazovatele

**Nežiaduce udalosti (AEs; z angl. Adverse Events)** sú protokolom štúdie definované ako nežiaduce udalosti (okrem progresie hodnoteného malígneho ochorenia) u účastníka alebo subjektu klinickej štúdie, ktorému bol podaný liek, a ktoré nemusia mať nutne príčinnú súvislosť s touto liečbou. AEs môžu zahŕňať zhoršenie už existujúcich zdravotných problémov vyskytujúcich sa pred podaním liečby a môžu sa vyskytnúť v akomkoľvek čase vrátane nástupu na liečbu, fáze „wash-out“, dokonca i v prípade že liečba definovaná protokolom nebola pacientovi podaná [28]. AEs boli vyhodnotené u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku neoadjuvantnej liečby. AEs boli sledované od podania prvej dávky liečby do skoršieho z dvoch časových bodov: 90 dní po podaní poslednej dávky skúmanej liečby alebo po RC (v ramene DUR); 90 dní po poslednej neoadjuvantnej liečbe, RC alebo poslednej návšteve počas adjuvantnej fázy (v ramene COM); dátumu podania prvej dávky následnej protinádorovej liečby (v oboch ramenách); alebo dátumu ukončenia zberu údajov (v oboch ramenách). Pacienti s viacerými AEs v tej istej kategórii boli v danej kategórii započítaní iba raz [29].

**Závažné nežiaduce udalosti (SAEs; z angl. Serious Adverse Events,)** sú protokolom štúdie definované ako AEs, ktoré sa vyskytli v priebehu štúdie (v dobe nástupu, liečby, „wash-out“ a follow-up) a spĺňali jedno alebo viaceré z nasledujúcich kritérií:

- vyústili do úmrtia;
- predstavujú ohrozenie na živote;
- vyžadujú hospitalizáciu alebo predĺženie hospitalizácie pacienta;
- vyústili do trvalého alebo významného postihnutia alebo neschopnosti;
- prejavujú sa vrodenu odchýlkou alebo chybou;
- predstavujú závažný zdravotný stav, ktorý môže ohroziť pacienta alebo si môže vyžadovať lekárske ošetrovanie s cieľom predísť niektorému z vyššie uvedených následkov [28].

### Klasifikácia stupňa intenzity AEs

Stupeň intenzity AEs bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AEs v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [32] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AEs. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AEs. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AEs alebo medicínsky významné AEs, 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 AEs. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AEs.

U pacientov s viacerými epizódami tej istej nežiaducej udalosti bola zahrnutá iba epizóda s najvyšším stupňom [29].

### Ukončenie liečby v dôsledku AEs.

#### Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAEs; z angl. Treatment-Related Adverse Events)

AE sa považovala za TRAE na základe vyhodnotenia danej AE ako súvisiacej s liečbou podľa vyšetrojúceho lekára. AEs s chýbajúcou príčinou boli považované za TRAEs [29].

**Imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti (IMAEs; z angl. Immune-Mediated AEs)** boli vyhodnotené ako súčasť AEs špeciálneho záujmu (**AESIs; z angl. AEs of Special Interest**) a AEs možného záujmu (**AEPIs; z angl. AEs of Possible Interest**). AESIs boli definované ako AEs, ktoré majú pravdepodobne zápalový alebo imunitne sprostredkovaný patofyziologický základ vyplývajúci z mechanizmu účinku DUR a vyžadujú častejšie sledovanie a/alebo zásahy, ako sú kortikosteroidy, imunosupresíva a/alebo endokrinná terapia. V prípade AEPIs ide taktiež o AEs, ktoré by potenciálne mohli mať zápalový alebo imunitne sprostredkovaný patofyziologický základ vyplývajúci z mechanizmu účinku DUR, ale pravdepodobnosť, že majú zápalový alebo imunitne sprostredkovaný

povahu je nízka a/alebo sa najčastejšie vysvetľuje inými príčinami. Identifikácia IMAEs v rámci oboch týchto skupín je vykonaná sponzorom štúdie [28].

### 4.3. Výsledky bezpečnosti

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Tabuľka 9: Nežiaduce udalosti v populácii podľa skutočne podanej liečby (z angl. As-treated)<sup>a</sup>

| AEs počas celého trvania štúdie                       | DUR<br>N = 530  | COM<br>N = 526   |
|-------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Nežiaduce udalosti z akejkoľvek príčiny, n (%)</b> | <b>527 (99)</b> | <b>525 (100)</b> |
| Stupeň 3 alebo 4                                      | 368 (69)        | 355 (68)         |
| SAEs                                                  | 326 (62)        | 287 (55)         |
| Vedúce k úmrtiu                                       | 27 (5)          | 29 (6)           |
| Vedúce k ukončeniu liečby v štúdii <sup>b</sup>       | 112 (21)        | 80 (15)          |
| Vedúce k ukončeniu podávania DUR                      | 86 (16)         | -                |
| Vedúce k ukončeniu neoadjuvantnej chemoterapie        | 72 (14)         | 80 (15)          |
| Vedúce k tomu, že pacient nepodstúpil RC              | 6(1)            | 7 (1)            |
| Vedúce k oneskoreniu operácie <sup>c</sup>            | 9 (2)           | 6 (1)            |
| <b>TRAEs, n (%)</b>                                   | <b>502 (95)</b> | <b>487 (93)</b>  |
| Akéhokoľvek stupňa                                    | 502 (95)        | 487 (93)         |
| Stupeň 3 alebo 4                                      | 215 (41)        | 215 (41)         |
| Závažné TRAEs                                         | 86 (16)         | 63 (12)          |
| Vedúce k úmrtiu <sup>d</sup>                          | 3 (0,6)         | 3 (0,6)          |
| Súvisiace s DUR vedúce k ukončeniu liečby             | 42 (8)          | -                |
| Súvisiace s chemoterapiou vedúce k ukončeniu liečby   | 55 (10)         | 64 (12)          |
| IMAEs                                                 | 111 (21)        | 16 (3)           |

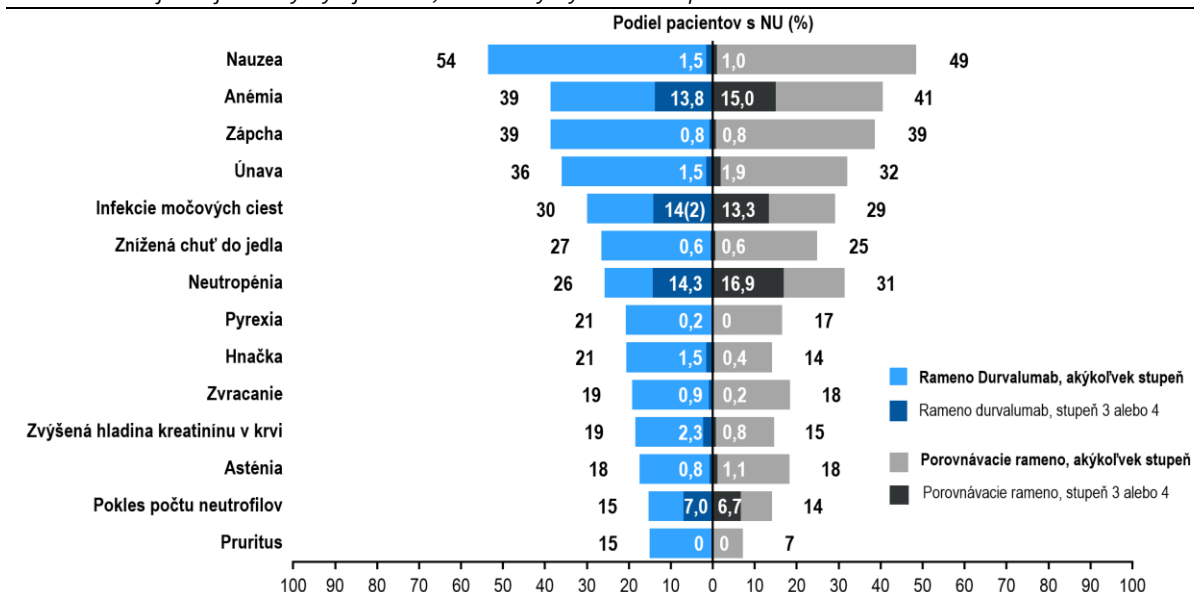
<sup>a</sup> – „As-treated“ populácia zahŕňala pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku neoadjuvantnej liečby.

<sup>b</sup> – Za liečbu je považovaná DUR, GEM a CPT, ale nie RC.

<sup>c</sup> – Oneskorenie operácie bolo definované ako chirurgický zákrok, ktorý bol vykonaný o viac než 56 dní po podaní poslednej dávky neoadjuvantnej terapie.

<sup>d</sup> – TRAEs vedúce k úmrtiu boli zastavenie srdcovej a respiračnej činnosti, infarkt myokardu a pľúcna embólia u jedného pacienta v DUR a zastavenie srdcovej a respiračnej činnosti a pneumonitída u jedného pacienta v COM. U jedného pacienta v COM nebola známa príčina úmrtia.

Zdroj: [29]

Obrázok 15: Najčastejšie sa vyskytujúce AEs, ktoré sa vyskytli u  $\geq 10\%$  pacientov


NU – nežiaduca udalosť

Zdroj: [1]

Tabuľka 10: Nežiaduce udalosti v priebehu neoadjuvantnej liečby v populácii podľa skutočne podanej liečby (z angl. As-treated)

| AEs počas neoadjuvantnej liečby <sup>a</sup>          | DUR<br>N = 383  | COM<br>N = 383  |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Nežiaduce udalosti z akejkoľvek príčiny, n (%)</b> | <b>520 (98)</b> | <b>515 (98)</b> |
| Stupeň 3 alebo 4                                      | 249 (47)        | 271 (51)        |
| SAEs                                                  | 125 (24)        | 118 (24)        |
| Vedúce k úmrtiu                                       | 6 (1)           | 10 (2)          |
| Vedúce k prerušeniu liečby <sup>b</sup>               | 79 (15)         | 80 (15)         |
| Vedúce k prerušeniu DUR                               | 50 (9)          | -               |
| Vedúce k prerušeniu chemoterapie                      | 72 (14)         | 80 (15)         |
| <b>TRAEs <sup>c</sup>, n (%)</b>                      | <b>493 (93)</b> | <b>487 (93)</b> |
| Stupeň 3 alebo 4                                      | 201 (38)        | 213 (40)        |
| Vedúce k úmrtiu <sup>d</sup>                          | 3 (1)           | 2 (0)           |

<sup>a</sup> – Populácia zahŕňa pacientov, ktorý dostali aspoň jednu dávku neoadjuvantnej liečby. Pacienti, u ktorých sa vyskytlo viacero AEs v tej istej kategórii, boli v danej kategórii započítaní len raz. Pacienti, u ktorých sa objavili AEs vo viac ako jednej kategórii, boli započítaní v každej z týchto kategórií.

<sup>b</sup> – Za liečbu je považovaná DUR, GEM a CPT, ale nie RC.

<sup>c</sup> – Stanovené vyšetrovujúcim lekárom. Chýbajúce odpovede boli vyhodnotené ako súvisiace s liečbou.

<sup>d</sup> – Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, ktoré viedli k úmrtiu v ramene DUR boli zástava srdcovej a dýchacej činnosti, infarkt myokardu a pľúcna embólia (v každom prípade u 1 pacienta), zatiaľ čo v ramene COM to bola zástava srdcovej a dýchacej činnosti a pneumonitída (v každom prípade u 1 pacienta).

Zdroj: [30]

Tabuľka 11: Nežiaduce udalosti v priebehu adjuvantnej liečby v populácii podľa skutočne podanej liečby (z angl. As-treated)

| Adjuvantná fáza liečby <sup>a</sup>                         | DUR<br>N = 383  | COM<br>N = 383  |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Nežiaduce udalosti z akejkoľvek príčiny, n (%)</b>       | <b>331 (86)</b> | <b>273 (71)</b> |
| Stupeň 3 alebo 4                                            | 119 (31)        | 91 (24)         |
| SAEs                                                        | 101 (26)        | 85 (22)         |
| Vedúce k úmrtiu <sup>b</sup>                                | 7 (2)           | 6 (2)           |
| Vedúce k prerušeniu podávania adjuvantného DUR <sup>c</sup> | 30 (8)          | -               |
| <b>TRAEs <sup>d</sup>, n (%)</b>                            | <b>156 (41)</b> | <b>23 (6)</b>   |
| Stupeň 3 alebo 4                                            | 21 (6)          | 3 (1)           |
| Vedúce k úmrtiu                                             | 0               | 0               |

<sup>a</sup> - Populácia zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku adjuvantného DUR v ramene DUR, a všetkých pacientov, ktorí absolvovali aspoň 1 návštevu v adjuvantnej fáze v ramene COM. Pacienti, u ktorých sa vyskytlo viacero AEs v tej istej kategórii, boli v danej kategórii započítaní len raz. Pacienti, u ktorých sa objavili AEs vo viac ako jednej kategórii, boli započítaní v každej z týchto kategórií.

<sup>b</sup> - AEs s fatálnym následkom v ramene DUR boli nasledovné: príčinu úmrtia u 2 pacientov a COVID-19, ťažký akútny respiračný syndróm, kardiopulmonálne zlyhanie, gastrointestinálne krvácanie a chronické zlyhanie pečene (v každom prípade u 1 pacienta). V ramene COM to boli nasledovné AEs: neznáma príčina úmrtia u 2 pacientov a COVID-19, septický šok, rakovina žalúdka a infarkt myokardu (v každom prípade u 1 pacienta).

<sup>c</sup> - Zahŕňa DUR v monoterapii.

<sup>d</sup> - Stanovené vyšetrujúcim lekárom. Chýbajúce odpovede boli vyhodnotené ako súvisiace s liečbou.

Zdroj: [30]

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

Pri hodnotení internej validity sme vychádzali z hodnotenia anglického Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE; z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) [26], ako aj z hodnotenia Kanadskej agentúry pre lieky (CDA; z angl. Canada's Drug Agency) [33]. Interná validita a limitácie štúdie NIAGARA sú diskutované v bodoch uvedených nižšie.

- **Základné charakteristiky populácie zo štúdie NIAGARA:** Populácia štúdie NIAGARA mala dostatočnú veľkosť, pričom v ramene DUR bolo zaradených 533 pacientov a v ramene COM 530 pacientov. Charakteristiky vstupnej populácie boli vo väčšine prípadov vyvážené. Väčšina pacientov bola mužského pohlavia (82 %), bielej rasy (67 %), mala expresiu PD-L1  $\geq 1$ , ECOG PS 0 (78 %) a adekvátne renálne funkcie (81 %). V súlade s protokolom štúdie bol podiel pacientov s MIBC v štádiu T2N0 obmedzený na 40 % a väčšina pacientov bola v štádiu  $\geq$  T2N0 (60 %). V ramene COM bol numericky vyšší výskyt fajčiarov, pričom fajčenie je významným prognostickým faktorom pre MIBC. Klinickí odborníci pre NICE uviedli, že nepredpokladajú, že by uvedené mohlo významne ovplyvniť prognózu alebo účinnosť liečby [26; str. 418].
- **Otvorený dizajn štúdie:** Celkové riziko skreslenia spôsobené otvoreným dizajnom je podľa EAG nízke [26; str. 417]. Štúdia NIAGARA mala otvorený dizajn – pacienti i vyšetrujúci lekári boli oboznámení s liečbou, ktorá im bola podávaná, resp. ktorú administrovali pacientom. Dvojité zaslepenie je štandardným prístupom v klinickom testovaní a jeho absencia vytvára možnosť potenciálneho skreslenia. Nezaslepenie pacientov vytvára vysoké riziko skreslenia pacientami reportovaných ukazovateľov (ako sú nežiaduce udalosti a údaje o kvalite života). Riziko bolo minimalizované tým, že koprímárne ukazovatele EFS a pCR boli hodnotené BICR. Podľa CDA je dôležité, že sponzor štúdie ostal zaslepený pre EFS až do obdobia po

IA2, čo významne obmedzilo možnú zaujatosť pri realizácii štúdie, zbere dát, ako i interpretácii výsledkov, a to v konečnom dôsledku prispelo k vyššej internej validite štúdie [33; str. 26].

- **Nezrelosť dát:** Dáta OS a EFS považujeme vzhľadom na nízky počet udalostí a nedosiahnutie mediánu sledovania (s výnimkou EFS v ramene COM) za nezrelé. Uvedené výsledky sú preto dôsledkom tejto nezrelosti spojené s určitou mierou neistoty. Riziko skreslenia, ktoré vyplýva z interpretácie nezrelých dát je minimalizované predefinovaným štatistickým plánom, ako aj kontrolou multiplicity definovanou týmto štatistickým plánom. KM krivky OS a EFS sa oddeľujú relatívne skoro a ostávajú oddelené po celý čas sledovania, čo naznačuje zachovanie proporcionality rizík. Podľa NICE sa proporcionality rizík nejaví byť porušená pre žiadny z ukazovateľov prežívania [26; str. 437].
- **Nemožnosť individuálneho vyhodnotenia prínosu neoadjuvantnej a adjuvantnej fáze:** Ukazovatele účinnosti boli reportované pre celkovú perioperačnú liečbu, t. j. pre neoadjuvantnú a adjuvantnú fázu liečby súčasne. Tento dizajn štúdie limituje odlíšenie relatívneho vplyvu adjuvantnej a neoadjuvantnej fázy liečby na celkový pozorovaný efekt liečby [33; str. 26].
- **Následná liečba:** V ramene COM bol identifikovaný vyšší podiel pacientov, ktorí podstúpili následnú liečbu (17,5 % v ramene COM vs 9,9 % v ramene DUR). Uvedená skutočnosť predstavuje pozitívnu neistotu. EAG pre NICE uviedlo, že dopad následnej liečby na OS je nejasný [26; str. 425].
- **Definícia ukazovateľa EFS:** EFS zahŕňa pacientov, u ktorých došlo k progresii, ktorá znemožnila podstúpenie RC; pacientov, ktorí odmietli podstúpiť RC a taktiež pacientov s reziduálnym ochorením, ktorí nepodstúpili RC. Rekurencia, progresia a smrť sú objektívnymi ukazovateľmi, ale klasifikácia odmietnutia alebo vynechania RC ako udalosti vnáša do výsledkov určitú mieru subjektivity, pretože rozhodnutie nepodstúpiť RC môže byť ovplyvnené preferenciami nezaslepeného pacienta alebo vyšetrujúceho lekára. Uvedená zložka definície EFS zvyšuje riziko skreslenia. Okrem toho u pacientov, ktorí odmietli alebo nepodstúpili RC aj napriek reziduálnemu ochoreniu, bola EFS udalosť zaznamenaná v čase plánovanej RC. Uvedená skutočnosť vytvára taktiež istú mieru neistoty, nakoľko predpokladaný dátum RC sa nemusí zhodovať so skutočným a individuálnym klinickým stavom pacienta, ide však o konzervatívny prístup. V rámci post hoc analýzy senzitivity bolo EFS cenzurované u pacientov, ktorí nepodstúpili RC a výsledné HR bolo konzistentné s primárnymi výsledkami (HR 0,68 (Obrázok 6) v celkovej populácii vs. HR 0,69 (Obrázok 8) v populácii pacientov bez RC) [30], čo naznačuje, že akákoľvek nevyváženosť súvisiaca s popisovanými skutočnosťami nemala vplyv na pozorovaný prínos v ukazovateli EFS [33; str. 26].
- **Multiplicita:**
  - Primárne ukazovatele pCR a EFS boli adjustované o multiplicitu, čo neplatí pre ostatné ukazovatele.
  - Prvotná analýza pCR s DCO 01/2022 nebola vykonaná správne, pretože v rámci tejto analýzy bolo 59 pacientov nesprávne zaradených medzi pacientov bez odpovede z dôvodu chyby v programe. Z uvedeného dôvodu bola v rámci IA2 EFS vykonaná post-hoc opätovná analýza, ktorá mala deskriptívnu povahu a nebolo v nej zohľadnené riziko multiplicity, s čím súvisí vyššie riziko vzniku chyby I. typu. CDA uvádza, že reanalýza bola metodologicky konzistentná s plánovanou analýzou [33; str. 27]. V rámci predmetného hodnotenia uvádzame výsledky výhradne z reanalýzy s DCO 04/2024, ktorej výsledky sú konzistentné s pôvodnou finálnou analýzou pCR (RR 1,30 vs. RR 1,34). Uvedenú chybu nepovažujeme za významnú z hľadiska možného skreslenia výsledkov.
- **Vyhodnotenie ukazovateľa pCR:** Spôsob vyhodnotenia nepovažujeme za zásadne problematický. Vyhodnotenie ukazovateľa pCR bolo konzervatívne, s možnosťou mierneho podhodnotenia celkového efektu liečby, keďže pacienti, ktorí RC nepodstúpia, sú automaticky považovaní za pacientov bez odpovede [33; str. 27].
- **Pacienti, ktorí nepodstúpili RC:** V ramene COM bol identifikovaný numericky vyšší podiel pacientov, ktorí nepodstúpili RC (12,0 % v ramene DUR vs. 16,8 % v ramene COM). Klinickí odborníci pre NICE uviedli, že podiel pacientov, ktorým nie je indikovaná RC, zodpovedá klinickej praxi [26; str. 423]. V rámci protokolu štúdie bola pre pacientov, ktorí nepodstúpili RC a zároveň splnili požadované podmienky zaradenia do NCE (detaily v kapitole 4.1.1), uvedená možnosť podávania adjuvantnej terapie. V tejto veci je nutné poznamenať, že takáto klinická prax nespadá do rámca hodnotenej indikácie. DR pre hodnotenie NICE uviedol, že iba 6 pacientov (1,1 %) z celkového počtu v ramene DUR podstúpilo adjuvantnú liečbu bez vykonania RC. Vzhľadom na malý podiel týchto pacientov DR predpokladá, že dopad tohto odklonu od

hodnotenej intervencie bude minimálny [26; str. 205]. CDA vo svojom hodnotení uvádza, že dôvody pre nepodstúpenie RC boli vo všeobecnosti vyrovnané medzi oboma ramenami, pričom v ramene COM bol vyšší podiel pacientov, ktorí RC nepodstúpili z dôvodu prerušenia účasti v štúdiu (12 vs. 3). Ako problematickú vnímajú absenciu informácií o skupine pacientov bez RC – je nejasné, či títo pacienti podstúpili orgán-prezervujúci zákrok (TMT) alebo úplne ukončili terapiu [33; str. 25 a 39].

- **Chýbajúce dáta o kvalite života:** Časť HRQoL dát nebola dostupná už v rámci východiskových dotazníkov kvality života, pričom miera vyplnenia dotazníkov klesala s priebehom štúdie. Východisková miera vyplnenia pre dotazník EORTC QLQ-C30 v ramene DUR bola 82,4 % a v ramene COM 84,9 %, pre dotazník EQ-5D-5L to bolo 78,2 % v ramene DUR a 81,1 % v ramene COM [Obrázok 10]. Chýbajúce dáta znižujú istotu reportovaných výsledkov [26; str. 425].
- **Reportovanie AEs:** V rámci vyhodnotenia bezpečnosti mohlo dôjsť k podhodnoteniu AEs v rámci neoadjuvantnej fáze liečby v dôsledku prekryvania jednotlivých fáz štúdie. AEs vyskytujúce sa tesne pred RC mohli byť pripísané adjuvantnej fáze liečby i napriek tomu, že súviseli neoadjuvantnou liečbou. Na druhej strane AEs, ktoré započali v neoadjuvantnej fáze, nemuseli byť zaznamenané, až kým nedošlo k ich významnému zhoršeniu. Pacienti, ktorí nepodstúpili adjuvantnú liečbu, mali limitovanú dobu sledovania, ktorá nemusela byť dostatočná. Uvedená skutočnosť komplikuje individuálnu interpretáciu AEs spojených s jednotlivými fázami [33; str. 27].
- **Zmeny protokolu po jeho začiatku:** Po začiatku štúdie bolo v protokole vykonaných niekoľko úprav vrátane zmeny počtu EFS udalostí, po ktorých má nastať FA pre EFS z počtu 509 na 451. Uvedená úprava bola vykonaná na základe externých dôkazov o nižšom výskyte EFS udalostí po 2 rokoch. Zmeny v protokole by nemali mať významný vplyv na výsledky štúdie [33; str. 25].

#### Externá validita

- **Medián veku pacientov:** V rámci klinickej štúdie NIAGARA bol medián veku v ramene DUR 65 rokov a v ramene COM 66 rokov. Informácie týkajúce sa charakteristík populácie pacientov s resekovateľným MIBC na Slovensku nie sú dostupné, čo predstavuje vzhľadom na uvedené istú mieru neistoty.
- **Neistota spojená s dávkovaním GEM a CPT:** V štúdiu NIAGARA boli GEM a CPT dávkované v 21-dňových cykloch, pričom SPC pre GEM uvádza, že uvedené liečivá sa majú podávať v 28-dňových cykloch [14]. Na základe informácií poskytnutých klinickým odborníkom pre NIHO nie je jasné, aká je dĺžka terapeutického cyklu v aktuálnej slovenskej praxi. Uvedená skutočnosť vytvára neistotu, že dávkovanie GEM a CPT v slovenskej klinickej praxi sa môže líšiť od dávkovania GEM a CPT v ramene COM z klinickej štúdie NIAGARA. Neočakávame, že by prípadný rozdiel v dĺžke terapeutického cyklu mal významný vplyv na pozorovaný liečebný efekt.
- **Následná liečba:** DR pre hodnotenie NICE uviedol zastúpenie následnej liečby v štúdiu. Časť pacientov dostávala v rámci následnej línie liečebné režimy, ktoré pre pacientov po progresii (v štádiu rekurentného alebo metastatického ochorenia) v súčasnosti na Slovensku nie sú dostupné. Medzi najvýznamnejšie zastúpené, a v slovenskej klinickej praxi nedostupné, liečivá patrili: atezolizumab (2 pacienti v DUR a 10 pacientov v COM), pembrolizumab (13 pacientov v DUR a 34 pacientov v COM) a enfortumab vedotín (7 pacientov v DUR a 7 pacientov v COM) [26; str. 209 a 210]. Vzhľadom na odlišnosť klinickej praxe na Slovensku a klinickej praxe v štúdiu NIAGARA je generovaná určitá miera neistoty, ktorú však vzhľadom na relatívne nízky podiel pacientov s príslušnou následnou liečbou považujeme za malú.
- **ECOG PS:** V klinickej štúdiu boli zaradení len pacienti s ECOG PS 0 – 1, pacienti v horšom stave neboli do štúdie zaradení a nie sú pre nich dostupné klinické údaje. Z toho dôvodu navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia (detaily v kapitole 3.6). Odborníci pre CDA zároveň uviedli, že niektorí pacienti s ECOG PS 2 by boli považovaní za vhodných pre predmetnú intervenciu a dostávali by ju v klinickej praxi [33; str. 28]. Predpokladáme, že v klinickej praxi na Slovensku by dochádzalo k podobnej situácii.
- **Charakteristiky NIAGARA populácie a slovenskej populácie:** V dôsledku exklúzyv kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej klinickej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby v porovnaní s výsledkami štúdie NIAGARA. Do klinickej štúdie neboli zaradení napríklad pacienti s aktívnym alebo prekonaným autoimunitným alebo zápalovým ochorením (napr. Crohnova choroba, systémový lupus, sarkoidóza), pacienti s nekontrolovanými súbežnými ochoreniami (napr. cukrovka, symptomatické kongestívne srdcové zlyhanie, nekontrolovaná hypertenzia či arytmia), pacienti s infarktom myokardu 6 mesiacov pred randomizáciou resp. pacienti s inými komorbiditami. Zároveň do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí vykazovali ojedinelejšie histologické varianty, napr.

malobunkový variant, adenokarcinóm. Uvedená skutočnosť taktiež limituje generalizovateľnosť výsledkov v týchto patientskych populáciách, ktoré môžu mať odlišnú prognózu a odpoveď na liečbu [33; str. 28].

- **Stanovený limit pacientov:** V rámci protokolu štúdie bol definovaný limit pre podiel pacientov v štádiu T2N0 na 40 %, pričom uvedený limit reflektujú aj vstupné charakteristiky populácie (Obrázok 3). Okrem toho bol stanovený aj limit pre podiel pacientov s hraničnými renálnymi funkciami na 20 %. Uvedené limity môžu obmedzovať reprezentatívnosť skúmanej populácie, čím sa znižuje všeobecná aplikovateľnosť identifikovaného prínosu v širšej populácii pacientov s MIBC z klinickej praxe [33; str. 28]. Informácie týkajúce sa charakteristik populácie pacientov s resekovateľným MIBC na Slovensku nie sú dostupné, čo predstavuje vzhľadom na uvedené istú mieru neistoty.

#### 4.4.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

**Perioperačný režim DUR (DUR v neoadjuvantnej terapii v kombinácii s NACHT a následne v adjuvantnej terapii vo forme monoterapie) preukázal prínos oproti samotnej NACHT (GEM + CPT), a to na základe výsledkov klinickej štúdie NIAGARA.**

**Perioperačná liečba DUR preukázala štatisticky významný prínos voči NACHT v ukazovateli OS.** Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien. Hodnota HR bola 0,75 (95 % CI: 0,59 – 0,93;  $p = 0,01$ ). V ramene DUR bolo pozorovaných 136 (25,5 %) OS udalostí a v ramene COM 169 (31,9 %) OS udalostí. Miera 2-ročného prežívania bola 82,2 % v ramene DUR a 75,2 % v ramene COM. Výsledky OS považujeme vzhľadom na nedosiahnutie mediánov a nízky počet udalostí v oboch ramenách za nezrelé a spojené s neistotou.

**Perioperačná liečba DUR preukázala štatisticky významný prínos voči NACHT v ukazovateli EFS.** Pri mediáne sledovania 42,3 mesiaca (0,03 – 61,3 mesiaca) nebol dosiahnutý medián EFS v ramene DUR, zatiaľ čo medián EFS v ramene COM bol 46,1 mesiaca (32,2 – NR). Hodnota HR bola 0,68 (95 % CI: 0,56 – 0,82;  $p < 0,01$ ). V ramene DUR bolo pozorovaných 187 (35,1 %) EFS udalostí a v ramene COM 246 (46,4 %) EFS udalostí, pričom najviac zastúpenými EFS udalosťami v oboch ramenách boli smrť pri absencii inej EFS udalosti (12,6 % v DUR a 16,0 % v COM) a rekurencia ochorenia po RC (12,9 % v DUR a 16,4 % v COM). Miera 2-ročného EFS bola 67,8 % v ramene DUR a 59,8 % v ramene COM.

**Perioperačná liečba DUR zvýšila podiel pCR v porovnaní s NACHT.** Podiel pCR bol 37,3 % (95 % CI: 33,2 – 41,6) v ramene DUR a 27,5 % (95 % CI: 23,8 – 31,6) v ramene COM. Hodnota RR bola 1,34 (95 % CI: 1,13 – 1,60). Uvedené výsledky pochádzajú z dodatočnej analýzy ukazovateľa pCR a majú deskriptívny charakter v dôsledku čoho ich štatistická významnosť nebola určená.

**Prínos perioperačnej liečby v kvalite života nepovažujeme za preukázaný.** Pridanie perioperačného DUR k NACHT významne neovplyvnilo kvalitu života na základe výsledkov GHS/QoL dotazníka EORTC QLQ-C30. Rozdiel priemernej zmeny skóre od východiskovej hodnoty medzi ramenami bol CFB = 1,6 (95 % CI: -0,44 – 3,69), uvedený rozdiel nebol štatisticky významný. Hodnotená intervencia významne neovplyvnila kvalitu života ani na škále fyzického fungovania, únavy či bolesti. V rámci uvedených výsledkov neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely medzi sledovanými ramenami [31]. V rámci všetkých pozorovaných škál dotazníka EORTC QLQ-C30 bol pozorovaný porovnateľný čas do definitívneho zhoršenia v prospech ramena DUR. Pridanie DUR k NACHT nemalo významný vplyv na kvalitu života hodnotenú prostredníctvom EQ-5D-5L-VAS. Sledovanie kvality života bolo pozorované samostatne pre neoadjuvantnú liečbu s RC a adjuvantnú liečbu, pričom v prípade oboch ramien bol v rámci všetkých popisovaných škál pozorovaný pokles kvality života v neoadjuvantnej fáze terapie a jej opätovný nárast smerom k východiskovej hodnote v priebehu adjuvantnej fáze terapie.

**Pridanie perioperačného DUR k neoadjuvantnej chemoterapii nevedlo k výraznému navýšeniu toxicity.** AEs sa vyskytli u 99 % pacientov v ramene DUR a u 100 % pacientov v ramene COM. Výskyt AEs stupňa  $\geq 3$  a AEs vedúcich k úmrtiu bol porovnateľný medzi oboma ramenami, zatiaľ čo výskyt SAEs (62 % vs. 55 %) a AEs vedúcich k ukončeniu liečby (21 % vs. 15 %) bol vyšší v ramene DUR. TRAEs sa vyskytli u väčšiny pacientov v oboch ramenách, a to s identickým podielom TRAEs stupňa  $\geq 3$  medzi ramenami. V ramene DUR bol zaznamenaný významne zvýšený podiel IMAEs (21 %) v porovnaní s ramenom COM (3 %), pričom uvedený stav je vzhľadom na imunitne podmienený mechanizmus účinku DUR očakávaný. Najčastejšími AEs stupňa  $\geq 3$  boli neutropénia, infekcie močových ciest a anémia. V prípade adjuvantnej fáze liečby bol celkový výskyt AEs (86 % v DUR vs. 71 % v COM) a TRAEs (41 % v DUR

vs. 6 % v COM) významne vyšší v ramene s DUR, čo je očakávané vzhľadom na absenciu adjuvantnej terapie v ramene COM.

**Hlavnými limitáciami štúdie** sú otvorený dizajn štúdie, nezrelosť OS a EFS dát, definícia EFS vzhľadom na možnosť vynechania alebo odmietnutia RC pacientom v štúdií, ako aj nejasný individuálny príspevok neoadjuvantnej a adjuvantnej terapie k celkovému prínosu hodnotenej intervencie. Z hľadiska **prenositelnosti na podmienky slovenskej klinickej praxe sú hlavnými limitáciami** exklúzne kritériá klinickej štúdie a definované podiely pacientov v štádiu T2N0 a pacientov s hraničnými renálnymi funkciami. Dôkaz zo štúdie NIAGARA zahŕňa iba pacientov, ktorí boli vhodní na absolvovanie RC a v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 1, účinok u pacientov podstupujúcich iný typ operácie alebo v horšom výkonnostnom stave nie je možné vyhodnotiť. Výsledky štúdie NIAGARA sú dôkazom o prínose DUR výhradne u pacientov, ktorí podstúpili RC a nie sú prenositeľné na pacientov, ktorí podstúpili inú formu chirurgického zákroku.

## 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)

V súvislosti s identifikovanými nedostatkami v pôvodne predloženom farmakoekonomickom modeli (FEM) bol DR vyzvaný na jeho opravu. DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 predložil FEM, v ktorom boli doplnené aspekty požadované NIHO. Za základný scenár DR považujeme FEM dodaný v rámci predmetnej odpovede na výzvu na opravu, a to v nastavení, v ktorom ho DR predložil (popisované v nasledujúcich častiach).

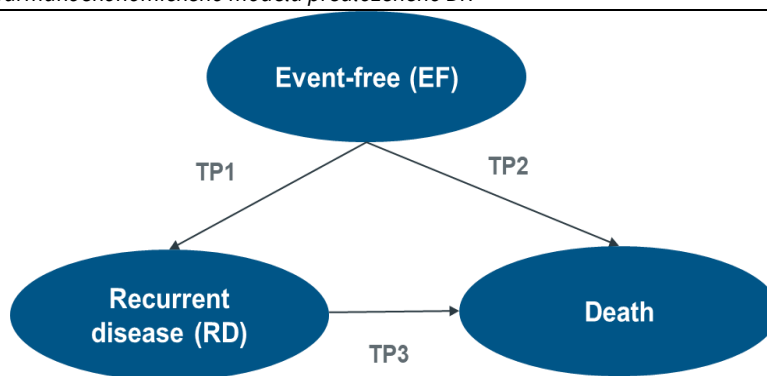
#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil globálny semi-Markovov model, ktorého zdrojovými dátami pre stanovenie ukazovateľov účinnosti a bezpečnosti boli klinické dáta zo štúdie NIAGARA s DCO 04/2024. Schému modelu ilustruje Obrázok 15. Komparátorom hodnotenej intervencie je neoadjuvantná chemoterapia GEM + CPT. Dĺžka modelovaného cyklu je 28 dní (4 týždne), pričom v modeli je aplikovaná korekcia na polovicu cyklu na náklady aj prínosy. V modeli bol zvolený celoživotný časový horizont 35,6 roka, perspektíva platcu a 5 % diskontná sadzba na náklady a prínosy.

Pacienti vstupujú do modelu v stave bez udalosti (EF; z angl. Event-Free), z ktorého môžu prechádzať do stavu rekurentného ochorenia (RD; z angl. Recurrent Disease), v ktorom je administrovaná následná liečba, alebo môžu prechádzať bez predchádzajúcej rekurencie priamo do stavu smrť (z angl. Death). Pacienti zotrvávajú v stave RD až do smrti. Na prechod medzi jednotlivými zdravotnými stavmi sú v modeli využité prechodové pravdepodobnosti (TP; z angl. Transition Probability). TP1 je odvodená z ukazovateľa čas do rekurencie (TTR; z angl. Time To Recurrence), ktorý zahŕňa výhradne nefatálne EFS udalosti<sup>13</sup>. TP2 vychádza z ukazovateľa TTD (TTD; z angl. Time To Death), ktorý zahŕňa výhradne fatálne EFS udalosti. TP3 vychádza z rozdielu medzi OS a EFS v podskupine pacientov, u ktorých došlo k nefatálnej EFS udalosti. Spôsob výpočtu prechodových pravdepodobností bližšie definuje Tabuľka 12. Pre úplnosť je nutné uviesť, že TTR, TTD a PRS, z ktorých predmetné TPs vychádzajú, neboli v štúdii NIAGARA pozorované a boli odvodené post-hoc z ukazovateľov EFS a OS.

<sup>13</sup> EFS udalosti sú definované v rámci definície EFS v časti 4.1.2.

Obrázok 16: Schéma farmakoekonomického modelu predloženého DR



Zdroj: [1]

Tabuľka 12: Prechody medzi jednotlivými zdravotnými stavmi s príslušným zdrojom pre výpočet prechodovej pravdepodobnosti

| Prechodová pravdepodobnosť | Zdroj                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TP1: EF → RD</b>        | TTR; odvodený z EFS, smrť bez EFS je považovaná za cenzurovanú udalosť                                                                                                                                       |
| <b>TP2: EF → Smrť</b>      | TTD; odvodený z EFS, nefatálna EFS udalosť je považovaná za cenzurovanú udalosť                                                                                                                              |
| <b>TP3: RD → Smrť</b>      | PRS; odvodený z analýzy štúdie NIAGARA pre pacientov s progresiou ochorenia; vypočítaný ako rozdiel medzi OS a EFS v podskupine pacientov, u ktorých došlo k nefatálnej udalosti EFS, t. j. $PRS = OS - EFS$ |

Zdroj: [1]

Príslušné TPs DR využíva na stanovenie počtu pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch, ktorý je spolu s príslušnými utilitami základom pre výpočet rokov života v štandardizovanej kvalite (QALY; z angl. Quality-Adjusted Life Year). Výpočet nákladov na liečbu vychádza z podielu pacientov na liečbe v jednotlivých cykloch v štúdii NIAGARA, resp. z kriviek zotrvania na liečbe (ToT; z angl. Time on Treatment). DR modeluje následnú liečbu v rámci 2. a 3. línie na základe podielu pacientov v stave RD.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

DR pre anglický NICE predložil model rozdeleného prežívania (PSM; z angl. Partitioned Survival Model) pozostávajúci zo štyroch zdravotných stavov [26], ktorý sa uvedeným odlišuje od modelu predloženého NIHO. Predložený model vychádzal z DCO 04/2024, t. j. z rovnakých klinických dát, ako model predložený NIHO. DR v modeli pre NICE vychádza z extrapolácie klinických dát ukazovateľov EFS, OS a prežívania bez metastáz (MFS; z angl. Metastasis-Free Survival). EAG akceptovala predložený PSM model, avšak podotkla, že typ modelu nie je konzistentný s predchádzajúcimi podaniami týkajúcimi sa perioperačnej terapie, v ktorých bol využitý model založený na prechodových pravdepodobnostiach. Vhodnosť PSM modelu podľa EAG závisí najmä na zrelosti klinických dát. Vzhľadom na nezrelosť klinických dát vytvára ich extrapolácia na celoživotný časový horizont určitú mieru neistoty, ktorá je následne preklopená do neistoty výsledkov analýzy nákladovej efektívnosti [26; str. 444 a 445]. DR pre český Státní Ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v rámci pôvodnej žiadosti predložil rovnaký semi-Markovov model, aký DR predložil NIHO. SÚKL tento typ modelu neakceptoval s odvolaním na skutočnosť, že OS nevychádza z KM dát zo štúdie NIAGARA, ale je modelované sekundárne z niekoľkých extrapolovaných funkcií. Uvedený prístup zvyšuje štruktúrnu neistotu modelu a môže viesť k nesúladu s pozorovanými dátami, a to najmä v dlhodobom horizonte. DR v odpovedi na výzvu na súčinnosť predložil pre SÚKL PSM model, ktorý umožňoval priame využitie klinických dát OS a EFS [35; str. 18].

**Akceptujeme** typ predloženého modelu. V súvislosti s vyššie uvedenými skutočnosťami, ako aj v súlade s predchádzajúcimi modelmi predloženými pre NIHO hodnotenia neo/adjuvantných imunoterapeutických

liečebných režimov (napr. Tecentriq 26A; Imfinzi L192), považujeme typ modelu, ktorý DR predložil pre predmetné hodnotenie, za metodicky vhodný.

**Akceptujeme** základné nastavenie modelu. Model obsahuje všetky relevantné komparátory. Použitá perspektíva, časový horizont, diskontná sadzba a korekcia na polovicu cyklu sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a Metodickou príručkou k FER MZ SR (ďalej len metodická príručka) [34]. V uvedených nastaveniach sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### 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 s neistotou** klinické dáta o účinnosti. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v predloženom FEM vychádza z výsledkov z DCO 04/2024, resp. výsledkov pre EFS z IA2 a výsledkov pre OS z IA1. V rámci finálnej, verejne dostupnej verzie protokolu (01/2024) [28] sme identifikovali, že k 06/2025 mala byť vykonaná analýza s novým DCO. V súvislosti s touto skutočnosťou DR v rámci odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 objasnil, že klinickými dátami z DCO 06/2025 v súčasnosti nedisponuje. Za zdroj neistoty v uvedenej veci považujeme [REDACTED] naplánovanej v protokole štúdie.
- Klinické dáta účinnosti považujeme za nezrelé (viď časť 4.4.1). V rámci DCO 04/2024 bol medián EFS dosiahnutý iba v ramene COM, zatiaľ čo medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien. Podľa DR k danému DCO dosiahlo TTR udalosť [REDACTED] % pacientov v ramene COM a [REDACTED] % pacientov v ramene DUR, vzhľadom na čo považujeme tieto dáta za [REDACTED]. TTD udalosť bola zaznamenaná u 16,0 % pacientov v ramene COM a 12,6 % pacientov v ramene DUR (Obrázok 7), vzhľadom na čo považujeme tieto dáta za nezrelé. PRS udalosť dosiahlo [REDACTED] % pacientov v ramene COM a [REDACTED] % pacientov v ramene DUR. Dáta PRS považujeme za [REDACTED] [1].
- Podľa EAG extrapolácia nezrelých klinických dát (EFS, OS a MFS) za horizontom sledovania v klinickej štúdii vytvára neistotu dlhodobého prínosu perioperačnej liečby v porovnaní s ramenom COM [26].

### Čas do rekurencie (TTR)

**Akceptujeme s neistotou** parametrizáciu zvolenú pre extrapoláciu TTR v ramene DUR a v ramene COM v základnom scenári DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V základnom scenári DR bola pre extrapoláciu TTR v oboch ramenách zvolená trojzlová funkcia spline (hazard). Spline funkcie sa vyznačujú významnou flexibilitou, ktorá môže v dôsledku „overfittingu“ v dlhodobom horizonte vytvárať významnejšiu neistotu než v prípade využitia štandardných parametrických modelov. Z uvedeného dôvodu preferujeme využitie štandardných parametrických funkcií v prípadoch, kedy sú tieto postačujúce na extrapoláciu klinických dát.
- Ukazovateľ TTR vychádza z ukazovateľa EFS, pričom dáta EFS považujeme za nezrelé. TTR dáta považujeme vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti za [REDACTED]. Samotná extrapolácia nezrelých klinických dát vytvára významnú neistotu výsledku analýzy nákladovej efektívnosti.
- Z plauzibilných štandardných parametrizácií by sme pre extrapoláciu KM dát v ramene DUR preferovali využitie extrapolácie pomocou generalizovaného gama rozdelenia. DR zvolená extrapolácia v ramene DUR má podľa Akaikeho informačného kritéria (AIC; z angl. Akaike Information Criterion) 1. najlepšiu štatistickú zhodu s KM dátami a 7. najlepšiu štatistickú zhodu podľa Bayesovského informačného kritéria (BIC; z angl. Bayesian Information Criterion). Extrapolácia pomocou generalizovaného gama rozdelenia v ramene DUR má síce až 9. najlepšiu štatistickú zhodu podľa AIC aj BIC, avšak má najlepšiu zhodu spomedzi štandardných parametrizácií s menším rizikom overfittingu (Tabuľka 13). V ramene COM by sme preferovali rovnaký výber extrapolácie ako v ramene DUR, takáto úprava by nemala významný dopad na výsledok.
- Z predložených KM kriviek pre ukazovateľ EFS v ramene DUR vyplýva, že medzi 30. a 42. mesiacom došlo k významnému cenzurovaniu pacientov, pričom v 54. mesiaci bolo v klinickej štúdii menej ako 10 %

pacientov. V dôsledku uvedenej skutočnosti je pravdepodobné, že chvost KM dát je oproti skutočnému stavu v patientskej populácii mierne optimistický, rovnako ako zvolená spline funkcia. Aplikovaním extrapolácie pomocou generalizovaného gama rozdelenia namiesto funkcie spline v ramene DUR by mohla byť zabezpečená čiastočná korekcia cenzurovania na chvoste KM dát. Takáto zmena by informatívne zvýšila ICUR o 11,2-tisíc €/QALY.

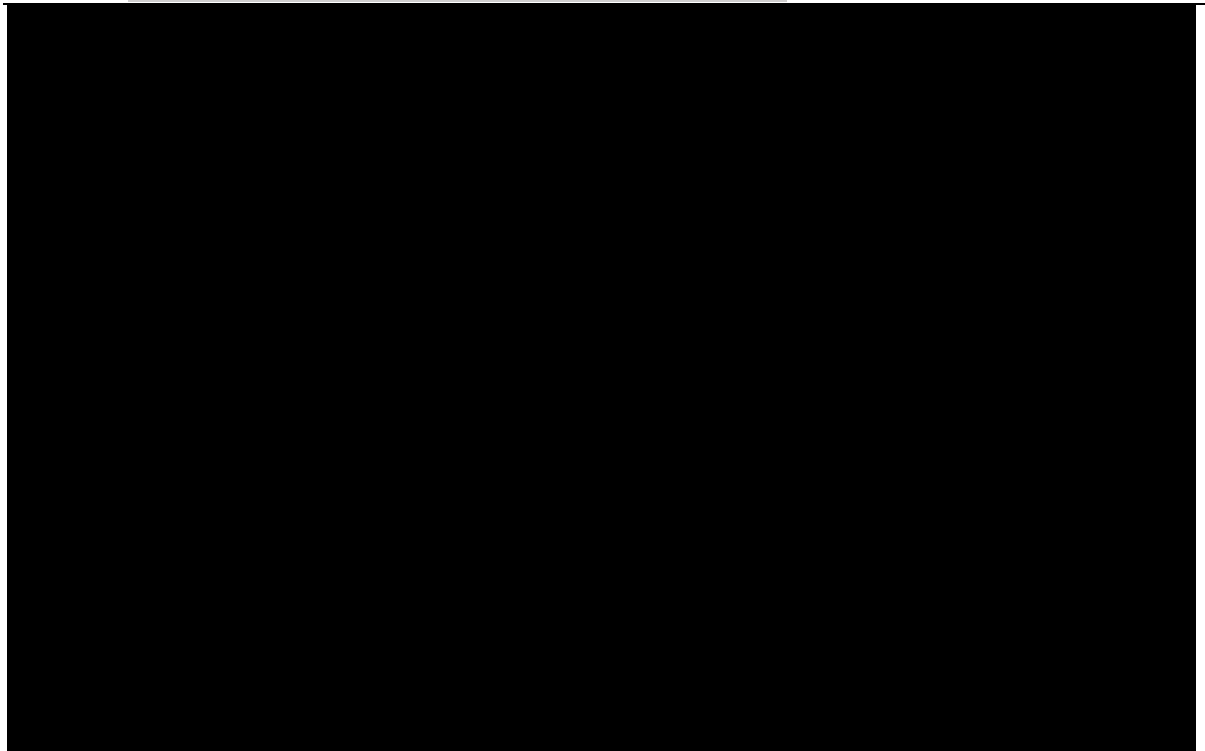
- Český SÚKL požadoval od DR predloženie PSM, a súčasne zachovanie pôvodne predloženého semi-Markovovho modelu v podobe alternatívneho scenára. V rámci alternatívneho scenára SÚKL požadoval konzervatívnejšie nastavenie extrapolácie, a to extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia alebo prostredníctvom spline funkcie s jedným uzlom pre TTR, log-normálnu extrapoláciu pre TTD a extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia pre PRS. SÚKL v hodnotiacej správe uviedol, že výsledky alternatívneho scenára a výsledky PSM sú veľmi podobné a vedú k zhodným záverom analýzy nákladovej efektívnosti, vzhľadom na čo SÚKL akceptoval nastavenie DR, ktoré zodpovedá nastaveniu v základnom scenári predloženom pre NIHO [35; str. 18 a 19].
- EAG uviedla, že výber spline funkcií pre extrapoláciu EFS a MFS KM dát v PSM modeli môže byť vzhľadom na riziká v oboch ukazovateľoch vhodnejší než výber štandardných parametrických funkcií [26; str. 457].

Tabuľka 13: Štatistická zhoda TTR podľa AIC a BIC v ramene DUR

| Parametrizácia                | AIC    | AIC poradie | BIC    | BIC poradie |
|-------------------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| Exponenciálna                 | 1416,4 | 15          | 1420,6 | 16          |
| Weibullova                    | 1383,9 | 13          | 1392,5 | 14          |
| Gompertzova                   | 1330,1 | 10          | 1338,7 | 11          |
| Log-normálna                  | 1360,9 | 11          | 1369,5 | 12          |
| Log-logistická                | 1377,1 | 12          | 1385,6 | 13          |
| Gama                          | 1388,1 | 14          | 1396,7 | 15          |
| <b>Generalizovaná Gama</b>    | 1306,7 | 9           | 1319,5 | 9           |
| Spline 1 knot (hazard)        | 1304,3 | 8           | 1317,2 | 6           |
| Spline 2 knot (hazard)        | 1298,6 | 3           | 1315,7 | 3           |
| <b>Spline 3 knot (hazard)</b> | 1297,4 | 1           | 1318,8 | 7           |
| Spline 1 knot (odds)          | 1303,4 | 7           | 1316,2 | 5           |
| Spline 2 knot (odds)          | 1298,6 | 3           | 1315,7 | 3           |
| Spline 3 knot (odds)          | 1297,4 | 1           | 1318,8 | 7           |
| Spline 1 knot (normal)        | 1299,3 | 6           | 1312,1 | 1           |
| Spline 2 knot (normal)        | 1298,4 | 2           | 1315,5 | 2           |
| Spline 3 knot (normal)        | 1299,1 | 5           | 1320,5 | 10          |

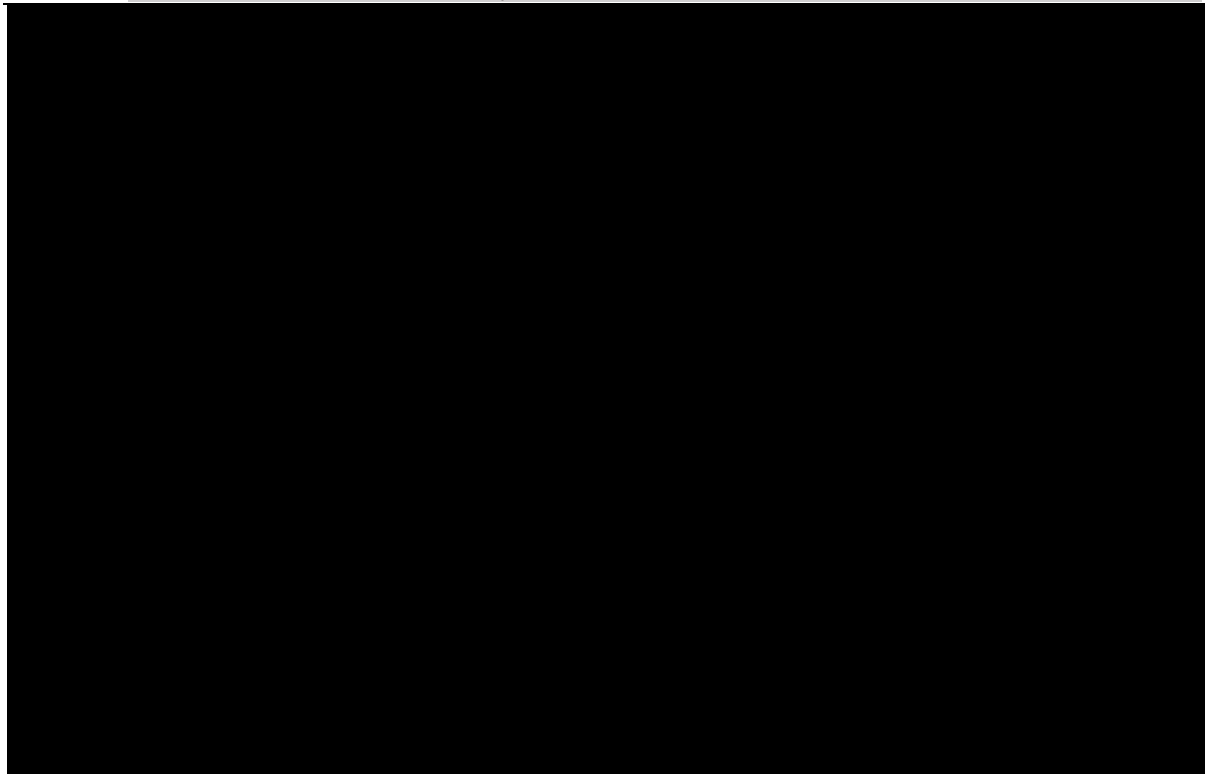
Zdroj: [1]

Obrázok 17: KM dáta a vybrané extrapolácie TTR v ramene DUR a v ramene COM



Zdroj: NIHO spracovanie podľa [1]

Obrázok 18: KM dáta TTR v ramene DUR s tromi najlepšimi štandardnými extrapoláciami a všetkými spline extrapoláciami



Zdroj: NIHO spracovanie podľa [1]

### Čas do smrti (TTD)

- **Akceptujeme** DR zvolené extrapolácie. Pre ukazovateľ TTD taktiež platia aspekty, ktoré sú diskutované pre ukazovateľ TTR, avšak v prípade TTD nemá zmena nastavenia DR na extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia významný vplyv na výsledok.

### Prežívanie po rekurencii (PRS)

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

### Predpoklad vyliečenia

**Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie predpokladu vyliečenia. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V pôvodne predloženom FEM nie je explicitne modelovaný predpoklad vyliečenia, avšak vyliečenie je implicitne zohľadnené v samotných klinických dátach, resp. v ich extrapolácii. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 predložil FEM, v ktorom je integrovaná možnosť nastavenia predpokladu vyliečenia od zvoleného časového bodu, pričom uvedené nastavenie ponechal DR vypnuté.
- V modeli predloženom pre NICE, podobne ako v pôvodne predloženom FEM pre NIHO, je časový bod vyliečenia implicitne modelovaný prostredníctvom znižujúceho sa rizika v čase, a to najmä v prípade EFS krivky v ramene DUR, kde je značná časť pacientov implicitne považovaná za vyliečených. Podľa klinického odborníka EAG je klinicky plauzibilné, že časť pacientov, u ktorých nedošlo k rekurencii ochorenia po významnej časovej perióde, môže byť považovaná za vyliečenú, avšak podiel týchto pacientov je neistý. EAG k uvedenému dodáva, že podiel pacientov, u ktorých je implicitne predpokladané vyliečenie, je významným zdrojom neistoty, pretože časový bod vyliečenia, ktorý vyplýva z dlhodobých prognóz prežívania, by sa mal posudzovať vo vzťahu k vierohodnosti extrapolácií [26; str. 461 a 462].
- V uvedenej veci súhlasíme s vyjadrením EAG. Vzhľadom na zvolené extrapolácie ukazovateľov TTR, TTD a PRS, ako aj dostatočnú dĺžku klinických dát predpokladáme, že vyliečenie je v týchto dátach, resp. v extrapolovaných krivkách už zahrnuté. Dôkazom pre uvedený predpoklad je samotný tvar extrapolovaných kriviek ukazovateľov TTR a TTD, ktoré v súlade s KM dátami prechádzajú do relatívne dlhej platô fázy. Za významný zdroj neistoty v súlade s EAG považujeme časový bod vyliečenia.

### Vyprchanie účinku (WE; z angl. Waning Effect)

**Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie vyprchania účinku hodnotenej intervencie. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V pôvodne predloženom FEM nie je explicitne modelované WE. V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR predložil FEM s integrovanou možnosťou nastavenia WE medzi zvolenými časovými bodmi. DR ponechal v základnom scenári nastavenie WE vypnuté. DR v súvislosti s WE pre NIHO hodnotenie uviedol, že klinické dáta zo štúdie NIAGARA zahŕňajú niekoľko rokov po ukončení liečby, vzhľadom na čo je možné predpokladať, že WE je v týchto dátach už zahrnuté.
- Podľa SÚKL je významná časť prínosu hodnotenej intervencie založená na dlhobnej extrapolácii, pričom z predložených podkladov nevyplýva, že by liečebný efekt DUR pretrvával konštantne po celý časový horizont modelu. SÚKL napriek tomu konštatoval, že zohľadnenie WE vedie iba k miernemu zníženiu prínosu hodnotenej intervencie a nastavenie DR bez zapracovania WE akceptoval [35; str. 19].
- Pri prípadnom WE považujeme za neistý čas začiatku vyprchania a čas konečného vyprchania účinku. Pri zapnutí WE v TTR v predloženom FEM dôjde k úplnému vyprchaniu prínosu v siedmom roku, takéto nastavenie by informatívne zvýšilo ICUR o 6,1-tisíc €/QALY. Podobný dopad by malo nastavenie pri postupnom vyprchaní prínosu medzi 5. a 10. rokom, ktoré bolo aplikované vo viacerých predošlých hodnoteniach NIHO. Pri ostatných nastaveniach podľa NIHO a nastavení vyprchania prínosu medzi 5. a 10. rokom by bol DUR stále nákladovo efektívny.

### Zvýšená úmrtnosť pacientov s MIBC

**Neakceptujeme** nezohľadnenie zvýšenej úmrtnosti pacientov s MIBC v základnom scenári DR. Vo FEM sme aplikovali štandardizovaný pomer úmrtnosti (SMR; z angl. Standardized Mortality Ratio) 1,23 v celom horizonte predloženého FEM. Diskusiu k uvedenému nastaveniu uvádzame nižšie:

- DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 zapracoval do predloženého FEM možnosť nastavenia SMR, pričom pre časový úsek do 5. roku uvádza preferované nastavenie SMR na úrovni 1,23 a v nasledujúcich rokoch na úrovni 1,1. DR v súvislosti s nezohľadnením predpokladu vyliečenia ponechal v základnom scenári nastavenie SMR vypnuté.
- Celoživotné zvýšené riziko úmrtia v patientskej populácii sme aplikovali aj v iných hodnoteniach neo/adjuvantnej liečby onkologických ochorení, napr. Tecentriq 26A [36] alebo aj hodnotenie samotného DUR v neo/adjuvantnej liečbe karcinómu pľúc - Imfinzi L192, kde bolo pri mediáne veku vstupnej populácie 65 rokov aplikované SMR na úrovni 1,25 v celom horizonte [37].
- Podľa EAG je riziko úmrtia pacientov s MIBC (a to aj po ich vyliečení) vyššie, než je riziko úmrtia vo všeobecnej populácii. Uvedená skutočnosť vyplýva z vysokého podielu aktívnych a bývalých fajčiarov v tejto populácii, ako aj z prítomnosti rôznych komorbidít, čo bolo potvrdené aj klinickými odborníkmi pre NICE [26; str. 463].
- EAG na základe výskytu komorbidít a úmrtí spôsobených komorbiditami v štúdii NIAGARA stanovila SMR na úrovni 1,42. EAG zároveň doplnila, že je ťažké zistiť, do akej miery boli úmrtia nesúvisiace s rakovinou v štúdii NIAGARA úplne nezávislé od samotného základného ochorenia, alebo s ním spojených liečebných postupov. EAG taktiež uznáva, že metódu, ktorú samotná EAG použila pre výpočet danej hodnoty SMR, je ťažké validovať a že predstavuje určitú mieru neistoty [38; str. 9]. Hodnotiaca komisia NICE v súvislosti s uvedeným uznala, že približne tretina úmrtí v štúdii NIAGARA nesúvisela so základným ochorením, čo sa zdá byť vyšší podiel, ako by sa dalo očakávať. Komisia preto súhlasila, že zvýšené riziko úmrtia by malo byť v predloženej analýze zohľadnené [38; str. 8].
- DR pre NICE stanovil SMR 1,23, ktoré zodpovedá priemernému veku populácie pacientov s MIBC, ktorí podstupujú NACHT na báze platiny v regióne Severovýchodného Anglicka. Priemerný vek tejto patientskej populácie je vyšší než priemerný vek pacientov v štúdii NIAGARA, pričom DR v súvislosti s touto skutočnosťou poznamenal, že so zvyšujúcim sa vekom dochádza prirodzene k zníženiu SMR z dôvodu vyššej mortality vo všeobecnej populácii. Hodnotiaca komisia NICE sa zhodla, že v prípade zohľadnenia vyššieho počiatočného veku by mala byť hodnota SMR na úrovni 1,23 aplikovaná do 5. roku a od 5. roku by mala klesnúť na 1,1 [38; str. 9].
- V súvislosti s vyššie uvedenými skutočnosťami považujeme aplikovanie SMR za metodicky opodstatnené, nakoľko predpokladáme, že zvýšené riziko úmrtia bude v patientskej populácii pretrvávajúť aj za horizontom dát štúdie NIAGARA (5 rokov). Hodnotu SMR 1,42 aplikovanú NICE pri modelovanom priemernom veku považujeme vzhľadom na predmetnú diagnózu a v súlade s inými NIHO hodnoteniami za príliš konzervatívnu. Zároveň, v súlade s predchádzajúcimi NIHO hodnoteniami, preferujeme nastavenie rovnakého SMR v celom horizonte. V NIHO scenári sme aplikovali SMR 1,23 v celoživotnom horizonte. Uvedený prístup je v súlade so SMR, ktoré DR predpokladá do 5. roku.

Uvedená zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 9,9-tis. €/QALY.

### 5.1.4 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie IMAEs do predloženého FEM. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- IMAEs považujeme za dôležitú súčasť AEs v prípade imunoterapeutických liečebných režimov, ktorým je aj perioperačne podávaný DUR. V ramene DUR bol pozorovaný významne vyšší výskyt IMAEs (21 %) v porovnaní s ramenom COM (3 %), pričom uvedený stav je vzhľadom na imunitne podmienený mechanizmus účinku DUR očakávaný. Nezahrnutie tohto typu AEs do analýzy nákladovej efektívnosti nereflektuje situáciu pozorovanú v patientskej populácii štúdie NIAGARA (a s vysokou pravdepodobnosťou ani v reálnej patientskej populácii) a môže tak potenciálne zvýhodňovať rameno DUR.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Akceptujeme** dĺžku trvania disutility spojenej s RC. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 DR predložil FEM, v ktorom je v súlade s hodnotením NICE aplikovaná disutilita -0,06 spôsobená podstupením RC. DR v základnom scenári modeloval obdobie zotavenia, počas ktorého je táto disutilita aplikovaná na 6 mesiacov. Podľa klinického odborníka EAG je obdobie 6 mesiacov z hľadiska ovplyvnenia HRQoL možné považovať za krátke [26; str. 466 a 467].

Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok, čo je v súlade so záverom NICE.

**Akceptujeme s neistotou** utility v jednotlivých zdravotných stavoch. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Rozdiel medzi utilitou v zdravotnom stave EF (■) a utilitou v zdravotnom stave RD (■) je pomerne malý. V kombinácii so skutočnosťou, že klinická štúdia NIAGARA mala otvorený dizajn, tieto hodnoty nemusia reflektovať reálnu situáciu v patientskej populácii, v ktorej by potenciálny rozdiel medzi týmito utilitami mohol byť významnejší. DR pre NICE predložil FEM, v ktorom odlišuje zdravotný stav lokoregionálnej rekurencie (LR; z angl. Locoregional Recurrence) od stavu metastatického ochorenia (MD; z angl. Metastatic Disease). V prípade FEM predloženého NIHO sú stavy LR a MD združené do jedného zdravotného stavu RD. DR pre NICE uviedol, že malý rozdiel v utilitách medzi EF a MD (resp. RD) je konzervatívny a je dôsledkom skutočnosti, že v ramene DUR bol vyšší podiel pacientov v stave EF než v stave MD (resp. RD) v porovnaní s ramenom COM. EAG pritom súhlasí, že tento malý rozdiel je potenciálne konzervatívny, keďže v stave MD (resp. RD) by sa dal vzhľadom na horšiu prognózu a prežívanie očakávať väčší pokles HRQoL [26; str. 466].

### 5.1.6 Náklady

#### Čas na liečbe (z angl. Time on Treatment, ToT)

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

**Akceptujeme** DR zvolené časové intervaly medzi i) randomizáciou a podstúpením RC; a ii) medzi RC a začiatkom adjuvantnej liečby. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Pre oba časové úseky DR aplikoval stredné hodnoty dĺžky časového intervalu, resp. mediánu, ktorý vychádza zo štúdie NIAGARA. Vo všeobecnosti preferujeme, aby boli dáta vychádzajúce z klinickej štúdie aplikované v podobe KM dát, resp. priemernej hodnoty. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 zdôvodnil využitie mediánov skutočnosťou, že v dátovom súbore sú prítomné extrémne hodnoty. Pre uvedený argument DR predložil KM dáta pre časový úsek i) a priemernú hodnotu pre časový úsek ii). Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.
- DR v predloženom FEM uviedol, že časový interval i) vychádza z klinických dát štúdie NIAGARA, zatiaľ čo časový interval ii) vychádza z odhadu na základe protokolu štúdie NIAGARA. Podľa protokolu štúdie mala byť adjuvantná terapia podaná 42 až 120 dní po vykonaní RC, pričom odhad DR bol ■. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR ozrejmil, že uvedený predpoklad je v súlade s protokolom štúdie a vychádza z reálne pozorovaných klinických dát v štúdii NIAGARA. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

#### Náklady na intervenciu a komparátory

**Akceptujeme** spôsob výpočtu nákladov na odpad. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR zapracoval náklady na odpad u liekov podávaných podľa plochy tela (BSA; z angl. Body Surface Area) zaokrúhlením priemernej dávky v štúdii NIAGARA na celé balenia. Za vhodnejšie považujeme zahrnutie odpadu využitím priemernej dávky modelovanej prostredníctvom log-normálneho rozdelenia váhy/BSA v populácii v súlade s metodickou príručkou. Nastavenie DR akceptujeme, keďže nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný vplyv na výsledok.

#### Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** úhradu za liečivo AVE (liek Bavencio) vychádzajúcu zo ZKL 04/2026 uvedenú v základnom scenári DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- AVE má v danej indikácii uzatvorenú MEA zmluvu, resp. MEA č. 202/2023. Úhradu vychádzajúcu z predmetnej MEA zmluvy sme vo FEM nezapracovali, nakoľko v kontexte aplikovaného NIHO nastavenia (zohľadnenie SMR), by bol výsledný ICUR pod prahovou hodnotou bez ohľadu na to, či by zľava na liek Bavencio bola vo výške 0 % alebo 100 % z úhrady aplikovanej DR.

**Akceptujeme s neistotou** výpočet nákladov v 2. a 3. línii liečby. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Napriek rozdeleniu na 2 línii následnej liečby DR nemodeloval prechod pacientov z 2. línii do 3. línii, resp. predpokladá, že všetci pacienti vstupujúci do stavu RD dostanú 2. aj 3. líniiu liečby. V praxi je ale možné predpokladať, že časť pacientov z 2. línii z dôvodu absencie ďalšej progresie alebo úmrtia nebude dostávať liečbu v 3. línii.

**Akceptujeme s neistotou** dávkovanie liečob v následnej línii liečby. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Časť liekov, ktorých podávanie DR predpokladá v následnej liečbe, nemá v SPC uvedenú terapeutickú indikáciu MIBC. Vzhľadom na túto skutočnosť, ako aj nedostupnosť dát takéhoto charakteru zo slovenskej klinickej praxe, sme nemohli overiť správnosť uvedených dávkovacích režimov.

**Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie možnosti rádioterapie v následnej liečbe. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Aktuálne odporúčania EAU (2026) v prípade rekurentného a metastatického ochorenia uvádzajú rozdielne terapeutické možnosti. V prípade lokoregionálnej rekurencie je možné pacientom podať chemoterapiu, indikovať rádioterapiu alebo potenciálne chirurgický zákrok. V prípade vzdialenej rekurencie je možné vykonať metastazektómiu alebo rádioterapiu. Pri metastatickom ochorení sú pacientom odporúčané rôzne formy chemoterapie a imunoterapie [5].
- DR v predloženom FEM nepredpokladá možnosť vykonania dodatočného chirurgického zákroku, ani rádioterapiu. Uvedené nastavenie je v súlade s vyjadrením odborníka osloveného NIHO, ktorý uviedol, že v následnej liečbe sa využíva chemoterapia alebo imunoterapia.
- Neistota uvedeného nastavenia vychádza zo skutočnosti, že časť pacientov v slovenskej klinickej praxi by v prípade zohľadnenia EAU odporúčaní v následnej liečbe potenciálne mohla podstúpiť aj iné formy terapie, než predpokladá DR.

## Ostatné náklady

**Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie nákladov na IMAEs v súvislosti s neistotou, ktorá sa týka nezohľadnenia IMAEs medzi vyskytujúcimi sa AEs. Podrobnejšie v časti 5.1.4.

**Akceptujeme** podiel pacientov, ktorí podstúpia RC. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR vo FEM predpokladal, že RC podstúpi [REDACTED] % pacientov v ramene DUR a [REDACTED] % pacientov v ramene COM. [REDACTED] Klinickí odborníci pre CDA predpokladajú, že vzhľadom na preferencie týkajúce sa orgánovej prezervácie by podiel pacientov podstupujúcich RC v klinickej praxi mohol zodpovedať 50 – 70 % [39; str. 36]. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

**Akceptujeme** DR využité frekvencie zdravotných výkonov aplikované v rámci výpočtu nákladov na manažment ochorenia. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR aplikoval frekvencie zdravotných výkonov prevzaté z hodnotenia NICE TA817 (adjuvantný NIV v liečbe BC) [40]. Frekvencia týchto výkonov nemusí zodpovedať frekvencii zdravotného manažmentu v slovenskej klinickej praxi s ohľadom na rozdielnosť anglického a slovenského zdravotníckeho systému. DR vzhľadom na nedostupnosť informácií aplikoval rovnakú frekvenciu týchto zdravotných výkonov v neoadjuvantnej aj adjuvantnej fáze liečby, čo nemusí zodpovedať reálnej klinickej praxi. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

## 5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

### Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné a zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. DR vo FER uvádza, že v Tabuľke 19 sú uvedené AIC a BIC pre rameno DUR, pričom na základe predloženého FEM je zjavné, že hodnoty uvedené v Tabuľke 19 prislúchajú ramenu COM, a naopak hodnoty uvedené v Tabuľke 20 prislúchajú ramenu DUR. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzability. Nastavenia aplikované DR boli dostatočne zdôvodnené a podložené

príslušnými zdrojmi. Predložený model pracuje spoľahlivo, výsledky prepočítava automaticky, avšak s pomerene nízkou rýchlosťou.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme FEM dodaný v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1, a to v nastavení, v ktorom ho DR predložil. Pri požadovanej úhrade je liek Imfinzi v základnom scenári DR nákladovo efektívny.

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

|                                               | DUR | COM                  |
|-----------------------------------------------|-----|----------------------|
| <b>Dĺžka života (roky - nediskontované)</b>   |     |                      |
| <b>Spolu</b>                                  | ■   | ■                    |
| <b>Prínosy (QALY)</b>                         |     |                      |
| EF                                            | ■   | ■                    |
| RD                                            | ■   | ■                    |
| AEs                                           | ■   | ■                    |
| <b>Spolu</b>                                  | ■   | ■                    |
| <b>Náklady (€)</b>                            |     |                      |
| Náklady na lieky                              | ■   | ■                    |
| Náklady na podanie                            | ■   | ■                    |
| Náklady na nežiaduce udalosti                 | ■   | ■                    |
| Náklady na následnú liečbu                    | ■   | ■                    |
| Náklady na zdravotnú starostlivosť v stave EF | ■   | ■                    |
| Náklady na zdravotnú starostlivosť v stave RD | ■   | ■                    |
| Náklady na konci života                       | ■   | ■                    |
| Náklady na radikálnu cystektómiu              | ■   | ■                    |
| <b>Spolu (celkové náklady)</b>                | ■   | ■                    |
| <b>DUR vs. COM</b>                            |     |                      |
| Inkrementálne prínosy                         |     | ■                    |
| Inkrementálne náklady                         |     | ■                    |
| <b>ICUR</b>                                   |     | <b>51 230 €/QALY</b> |
| Prahová hodnota                               |     | 72 043 €/QALY        |

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

### 5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali nedostatok, ktorý sme upravili na klinicky hodnovernejší. Nižšie uvádzame úpravu v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR. Úprava vychádza zo zistených nedostatkov a je detailnejšie popísaná v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úprava so zverejneným vplyvom:

- Aplikovanie SMR 1,23 na celý horizont analýzy (-9,9-tisíc €/QALY)

### 5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo DUR v perioperačnej liečbe ICUR voči neoadjuvantnému GEM v kombinácii s CPT vo výške 61,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 72,0-tisíc €/QALY. DUR dosahuje klinický prínos voči GEM v kombinácii s CPT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

**Liek Imfinzi je pri požadovanej úhrade vo výške 1 743,79 €, ktorá zodpovedá úhrade zdravotnej poisťovne (ÚZP), nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z.**

Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

|                                               | DUR                  | COM |
|-----------------------------------------------|----------------------|-----|
| <b>Dĺžka života (roky - nediskontované)</b>   |                      |     |
| <b>Spolu</b>                                  | ■■■                  | ■■■ |
| <b>Prínosy (QALY)</b>                         |                      |     |
| EF                                            | ■■■                  | ■■■ |
| RD                                            | ■■■                  | ■■■ |
| AEs                                           | ■■■                  | ■■■ |
| <b>Spolu</b>                                  | ■■■                  | ■■■ |
| <b>Náklady (€)</b>                            |                      |     |
| Náklady na lieky                              | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na podanie                            | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na nežiaduce udalosti                 | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na následnú liečbu                    | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na zdravotnú starostlivosť v stave EF | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na zdravotnú starostlivosť v stave RD | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na konci života                       | ■■■                  | ■■■ |
| Náklady na radikálnu cystektómiu              | ■■■                  | ■■■ |
| <b>Spolu (celkové náklady)</b>                | ■■■                  | ■■■ |
| <b>DUR vs. COM</b>                            |                      |     |
| Inkrementálne prínosy                         | ■■■                  |     |
| Inkrementálne náklady                         | ■■■                  |     |
| <b>ICUR</b>                                   | <b>61 178 €/QALY</b> |     |
| Prahová hodnota                               | 72 043 €/QALY        |     |

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 prihládania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc €/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 16: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

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

- **Extrapolácia TTR v ramene DUR a v ramene COM:** DR zvolil pre extrapoláciu KM dát v oboch ramenách spline funkcie, ktoré majú tendenciu k „overfittingu“ KM dát, čo môže v kombinácii s významným cenzurovaním na chvoste KM dát vytvárať významnú neistotu dlhodobej extrapolácie.
- **Nezahrnutie vyprchania účinku:** V predložennom FEM DR nezohľadnil explicitné modelovanie vyprchania účinku.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- **Klinické dáta o účinnosti:** DR predložil klinické dáta zo štúdie NIAGARA z DCO 04/2024, pričom podľa protokolu štúdie bol naplánovaný aj DCO 06/2025, ktorým DR v čase vypracovania tohto hodnotenia nedisponoval. Predložené dáta OS a EFS považujeme vzhľadom na malý počet udalostí za nezrelé.
- **Náklady na následnú liečbu:** DR rozdelil následnú liečbu na 2. a 3. líniu liečby, pričom pre výpočet nákladov na obe línie liečby vychádzal výhradne z podielu pacientov v stave RD. Absenciu prechodu pacientov medzi 2. a 3. líniou liečby, resp. predpoklad, že všetci pacienti liečení v 2. línii dostávajú liečbu v 3. línii, považujeme za nepravdepodobný.
- **Nezohľadnenie IMAEs:** V rámci analýzy bezpečnosti hodnotenej intervencie v štúdiu NIAGARA sme identifikovali, že podiel IMAEs bol významne vyšší v ramene DUR v porovnaní s ramenom COM, pričom pozorovaný stav reflektuje imunitne podmienený mechanizmus účinku DUR. Nezahrnutie IMAEs, a to najmä v situácii ich zvýšeného výskytu v ramene intervencie, je možné považovať za zdroj neistoty.
- **Dávkovanie liekov v následnej línii liečby:** DR predpokladal dávkovacie schémy, ktoré vzhľadom na absenciu terapeutickú indikáciu MIBC v SPC niektorých liečiv, nemusia zodpovedať dávkovacím schémam využívaným v slovenskej klinickej praxi.
- **Možnosti následnej liečby:** DR nezohľadňuje možnosť, že časť pacientov by v prípade lokoregionálnej rekurencie mohla podstúpiť rádioterapiu alebo dodatočný chirurgický zákrok.

V modeli zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- **Nezahrnutie predpokladu vyliečenia:** V predložennom FEM DR nezohľadnil explicitné modelovanie vyliečenia, neistota je spojená najmä s predpokladaným časovým bodom vyliečenia.
- **Aplikované utility v zdravotných stavoch:** Rozdiel medzi utilitou v zdravotnom stave EF a v zdravotnom stave RD je pomerne malý, čo nemusí reflektovať reálnu situáciu v patientskej populácii.

## 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

**Akceptujeme s neistotou** prevalenciu pacientov. DR v rámci BIM využil prevalenciu pacientov v diagnóze C67 pre výpočet počtu pacientov, ktorí sprogredujú z NMIBC do MIBC. Uvedená prevalencia na úrovni 6 900 pacientov (za rok 2012) vychádza z dát Národného onkologického registra (NOR) za obdobie 1978 – 2012 [41], pričom v rámci štruktúrovaného podania DR pre český SÚKL [42] sme identifikovali prevalenciu v Českej republike (ČR) pochádzajúcu z významne aktuálnejších dát z roku 2022 na úrovni 19 894 pacientov. Od roku 2012, ktorý je najaktuálnejším dátovým zdrojom pre Slovenskú republiku, bol v ČR pozorovaný mierny nárast celkovej prevalence. Ekvivalentná prevalencia na Slovensku, v prípade zohľadnenia nárastu prevalence v ČR, by bola v roku 2022 na úrovni 9 985 pacientov (pri 5,4 mil. obyvateľoch). S ohľadom na uvedené skutočnosti je využitie neaktuálnych dát prevalence vo výpočte cieľovej populácie spojené s neistotou.

**Neakceptujeme** DR predpokladanú penetráciu trhu. Predpokladáme, že vzhľadom na aktuálnu nenaplnenú potrebu liečby a súčasný preukázaný prínos hodnotenej intervencie bude zastúpenie lieku Imfinzi v slovenskej klinickej praxi vyššie, než DR odhadovaný podiel ■■■ v prvom roku, ■■■ v druhom roku a ■■■ v nasledujúcich rokoch od rozšírenia IO. V rámci modelu dopadu na rozpočet (BIM; Budget Impact Model) sme aplikovali penetráciu trhu 67 % v prvom roku od kategorizácie, 81 % v druhom roku od kategorizácie a 95 % v nasledujúcich rokoch. Uvedené nastavenie je v súlade s metodickou príručkou [34], a taktiež v súlade s nastavením, ktoré SÚKL považoval za akceptovateľné [35]. V prípade scenára DR by ■■■ pacientov aj napriek kategorizácii lieku Imfinzi podstupovalo výhradne neoadjuvantnú chemoterapiu, čo taktiež vzhľadom na preukázaný prínos intervencie nepovažujeme za realistický scenár.

DR v predloženom BIM stanovil penetráciu trhu na základe výstupu z poradného výboru, avšak nie na základe odhadu penetrácie trhu u pacientov vhodných na liečbu, ale odhadu o počte pacientov, ktorí reálne absolvujú NACHT s DUR a následne RC. Takýto postup DR nepovažujeme za metodicky správny. Odhad penetrácie trhu by mal reflektovať čisto očakávaný podiel na trhu po rozšírení IO, a nemal by nahrádzať obmedzenie populácie vhodnej na liečbu, ktorá má byť naopak zohľadnená už vo výpočte cieľovej populácie. V súčasnom nastavení nie je jasné, čo vedie k odhadu ■■■ pacientov a následne ■■■ % penetrácii trhu v scenári DR, do úvahy napríklad prichádza zúženie populácie na pacientov vhodných na imunoterapiu.

**Neakceptujeme** spôsob rozpočítania pacientov medzi jednotlivé cykly v 5. roku od rozšírenia IO. DR pre stanovenie počtu pacientov začínajúcich liečbu v danom cykle využil počet pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba v 5. roku od rozšírenia IO, ktorý následne vydělil počtom 49 cyklov. Uvedený počet cyklov nezodpovedá celému obdobiu jedného roka, v dôsledku čoho je počet pacientov na jeden liečebný cyklus nadhodnotený a pri sčítaní celkového počtu pacientov v danom roku nezodpovedá veľkosti cieľovej populácie. Výpočet pacientov začínajúcich liečbu v jednotlivých liečebných cykloch v 5. roku od rozšírenia IO sme upravili v súlade s výpočtom v predchádzajúcich rokoch, teda tak, aby bolo zohľadnených 51 cyklov predstavujúcich obdobie celého roka.

**Akceptujeme s neistotou** využitie ToT na odvodenie dopadu na rozpočet v ramene DUR. DR vychádzal v rámci stanovenia nákladov na GEM + CPT v ramene DUR (ako liečbu v kombinácii s DUR) výhradne z ToT krivky DUR. Vo FEM sme v ramene DUR identifikovali samostatné ToT pre DUR a samostatné ToT pre GEM + CPT. V prípade, že DR disponuje dátami pre každú zložku intervenčného režimu samostatne, a príslušné taktiež využíva vo FEM, preferujeme zapracovanie všetkých dostupných dát obdobným spôsobom aj do BIM. Metodický prístup DR však akceptujeme, keďže nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný dopad na výsledok.

**Neakceptujeme** zahrnutie nákladov na podanie liečby. Analýza dopadu na rozpočet štandardne vychádza iba z nákladov na podávané lieky. DR v rámci FER neozrejmil dôvod zahrnutia nákladov na podanie (v oboch ramenách). V BIM sme aplikovali nulové náklady na podanie a výsledky analýzy dopadu na rozpočet podľa NIHO vychádzajú výhradne z nákladov na lieky.

Tabuľka 17: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO

|                                                               | Rok 0 | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 | Rok 5 |
|---------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>PBVL – pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu</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 BIM, ktorý bol dodaný DR

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

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za perioperačnú liečbu liekom Imfinzi v kombinácii neoadjuvantným GEM v kombinácii s CPT (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■ € (z toho náklady na liek Imfinzi vo výške ■ €) a čistý dopad perioperačnej liečby liekom Imfinzi v kombinácii s neoadjuvantne podaným GEM a CPT vo výške ■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu veľkosti cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18).

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

|                                                                                        | 2027*<br>= 1. – 12.<br>mesiac | 2028<br>= 13. – 24.<br>mesiac | 2029<br>= 25. – 36.<br>mesiac | 2030 | 2031 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------|------|
| Počet začínajúcich pacientov                                                           | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia                                             | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| Počet pacientov spolu                                                                  | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| <b>Náklady na liek Imfinzi pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade (1 744 €)</b> | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| Náklady na GEM + CPT v kombinácii s intervenciou                                       | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| <b>Hrubý dopad pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade</b>                       | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| Náklady na nahrádzanú liečbu GEM + CPT                                                 | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |
| <b>Čistý dopad pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade</b>                       | ■                             | ■                             | ■                             | ■    | ■    |

\*Predpokladaný dátum vstupu 01.01.2027

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 vplýva 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)

Na základe výsledkov štúdie NIAGARA bol preukázaný prínos perioperačnej terapie DUR v celkovom prežívaní a v prežívaní bez udalosti, čo môže mať pozitívny vplyv na život pacienta s MIBC. Prínos v kvalite života nebol preukázaný. Vzhľadom na dizajn štúdie nie je možné posúdiť, aký je relatívny príspevok neoadjuvantnej a adjuvantnej terapie k celkovému pozorovanému prínosu. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie DUR, bezpečnostný profil DUR je známy, nakoľko je už schválený v iných indikáciách. Prínos, resp. benefit a riziká adjuvantnej terapie vzhľadom na dosiahnutie kompletnej odpovede nie je

možné jednoznačne posúdiť. Klinický dôkaz popísaný v tomto hodnotení sa vzťahuje výhradne na pacientov, ktorí postúpili chirurgický zákrok vo forme RC. U pacientov, ktorí sú indikovaní na RC, ale po podaní neoadjuvantnej imunochemoterapie RC nepodstúpia (odmietnutie zákroku, zhoršenie zdravotného stavu, podstúpenie alternatívneho chirurgického zákroku iného ako RC), nie je možné jednoznačne potvrdiť alebo vyvrátiť, či by v slovenskej klinickej praxi bolo možné podanie adjuvantnej terapie, ani vyhodnotiť prínos takéhoto postupu.

### **7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)**

Oslovený odborník uviedol, že implementácia hodnotenej intervencie nemá negatívny vplyv na poskytovanie zdravotnej starostlivosti. Odborník zdôraznil potrebu zabezpečenia dostupnosti DUR pre pacientov na Slovensku v súlade s navrhovaným IO.

### **7.1.3 Rovnosť (F0012)**

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo 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)**

Liečbu DUR musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. DUR je podávaný vo forme intravenózneho infúzie počas 1 hodiny, pričom podľa osloveného odborníka je liečivo administrované onkológom na onkologickom pracovisku. DUR predstavuje prídavnú terapiu k aktuálne využívanej neoadjuvantnej chemoterapii a oproti samotnej neoadjuvantnej chemoterapii tak pribúda nutnosť prípravy infúzie DUR, súbežného podávania DUR s chemoterapiou pred RC a následne adjuvantná monoterapia po RC. Vzhľadom na formu prídavnej terapie (rozšírenie o adjuvantnú terapiu) sa oproti aktuálnej klinickej praxi predlžuje aj dĺžka terapie, čo znamená viac plánovaných ambulantných návštev, kontrol a potrebu štandardizovaného monitorovania a edukácie pacienta najmä pre imunitne podmienené nežiaduce reakcie a reakcie súvisiace s podaním.

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

Podľa návrhu IO má perioperačnú liečbu DUR indikovať onkológ, čo je v súlade s vyjadrením osloveného odborníka. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti DUR existujú iba u pacientov s MIBC, ktorí majú ECOG 0 – 1. Z uvedeného dôvodu navrhujeme doplnenie podmienky dobrého výkonnostného stavu do indikačného obmedzenia (bližšie v kapitole 3.6).

Na základe EAU odporúčaní by mali byť všetci pacienti s MIBC pred začiatkom liečby diskutovaní v rámci multidisciplinárneho tímu (MDT). U všetkých vhodných kandidátov by mali byť zvážené orgán–prezervujúce techniky, ale aj RC. Spoločné rozhodnutie v rámci MDT je nevyhnutné pre stanovenie optimálnej liečebnej stratégie [5].

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu patientskej organizácie sa nevieme jednoznačne vyjadriť k očakávaniam a želaniam pacientov, ktorí by boli indikovaní na terapiu hodnotenou intervenciou. Predpokladáme, že pacienti by očakávali zlepšenie najmä v predĺžení života, prežívania bez udalosti a kvality života.

### **7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Aktuálne je na Slovensku štandardne hradená liečba v hodnotenej indikácii v podobe neoadjuvantnej terapie. Vzhľadom na DR navrhované IO bude hodnotená intervencia po zaradení do ZKL hradená z VZP iba čiastočne,

pričom podanie liečby by v súlade s aktuálne platným ZKL (09/2026) vyžadovalo doplatok pacienta vo výške 137,74 € [13]. Prístup k hodnotenej intervencii by preto potenciálne mohol byť limitovaný množstvom finančných prostriedkov pacienta.

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu patientskej organizácie sa nevieme jednoznačne vyjadriť k vplyvu technológie na aktivity, každodenný život a schopnosť pacienta pracovať. Vzhľadom na preukázaný prínos hodnoteného liečebného režimu v oddialení progresie predpokladáme, že by intervencia mohla mať pozitívny vplyv na schopnosť pacienta vykonávať každodenné i pracovné činnosti. K významnému zlepšeniu kvality života však podľa výsledkov štúdie NIAGARA nedošlo a neboli predložené údaje, ktoré by vplyv na tieto činnosti potvrdili. Na druhej strane, s ohľadom na formu liečebného režimu, je však možné predpokladať, že v porovnaní s neoadjuvantnou chemoterapiou bude perioperačný liečebný režim predstavovať zvýšenú záťaž na pacienta, ktorá vyplýva najmä z potreby častejších návštev zdravotníckeho zariadenia a taktiež z dlhšieho celkového trvania terapie (pridanie adjuvantnej terapie). Uvedené skutočnosti by potenciálne mohli ovplyvniť pracovnú dochádzku, nutnosť zabezpečovania sprievodu či celkovú logistickú organizáciu bežných každodenných činností.

Každodenný život pacienta je do značnej miery ovplyvnený aj samotným výkonom RC, počas ktorého je pacientovi odstránený močový mechúr a vykonaná trvalá derivácia moču. U pacientov s MIBC sa po vykonaní RC môže objaviť široká škála zdravotných problémov, ktoré môžu taktiež významne ovplyvniť schopnosť návratu do bežného života.

### 7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pre zlepšenie adherencie na liečbu je nevyhnutné, aby pacienti porozumeli príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom liečby, dĺžke i podstate liečby. Liečba pacientov s MIBC by mala byť vždy diskutovaná v rámci MDT, pričom perioperačná stratégia vyžaduje jednotnú a konzistentnú komunikáciu naprieč urológom, chirurgom a klinickým onkológom, aby pacient rozumel celému perioperačnému liečebnému plánu, jeho benefitom aj možným rizikám. Je potrebné pacientovi zrozumiteľne vysvetliť jednotlivé kroky perioperačnej liečby, ich časové nadväznosti a prípadné administratívne kroky súvisiace s úhradou.

Špecificky k DUR je potrebné pacienta cielene edukovať o imunitne podmienených nežiaducich reakciách a o tom, že v súvislosti s ich výskytom má neodkladne kontaktovať lekára. Podobne by mali byť komunikované informácie o reakciách súvisiacich s podaním infúzie, o vykonaní radikálnej cystektómie a jej dopade, ako aj o potrebe následného pravidelného monitoringu.

### 7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

DUR sa môže podávať dospelým pacientom. Podanie DUR je spojené s viacerými rizikami popísaným v SPC v časti 4.4 [12]. Zraniteľné patientske skupiny predstavujú pacientov, ktorí boli na základe exklúzyvnych kritérií vylúčení z klinického skúšania. V prípade klinickej štúdie NIAGARA sú to napr. pacienti s histologickými typmi z neprechodových buniek, ako aj s malobunkovými histologickými typmi, pacienti s ECOG PS  $\geq 2$ , pacienti, ktorým bola vykonaná nefroureterektómia alebo ureterektómia, pacienti s rôznymi komorbiditami a anamnézou predchádzajúcich ochorení (najmä rôzne imunitné ochorenia). Vzhľadom na absenciu údajov sa má DUR v týchto populáciách používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení možného prínosu a rizika na individuálnej báze [12].

U pacientov, u ktorých je pred začiatkom podávania DUR indikovaná liečba kortikosteroidmi, môže dochádzať k interferencii s farmakodynamickou aktivitou DUR [12].

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby DUR a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke DUR používať účinnú antikoncepciu. DUR má potenciál ovplyvniť udržanie gravidity. U myši viedlo narušenie PD-L1 signalizácie k vyššej miere potratov plodu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití DUR u gravidných žien. V prípade dojčenia nie je možné vylúčiť potenciálne riziko pre dieťa, nakoľko protilátky môžu u ľudí prechádzať do materského mlieka [12].

## 7.4. Právne aspekty

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

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Imfinzi a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38930– typ ZM – Imfinzi (durvalumab). Dostupné 04/2026 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38930>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] NCI; Bladder Cancer. Dostupné 04/2026 na: <https://www.cancer.gov/types/bladder>
- [3] Kohútek, M. F., Kohútek, M. P., Sedláček, M. T., & Bystrický, M. B. Systémová liečba–neoadjuvancia, adjuvancia, paliatívna chemoterapia pri karcinóme močového mechúra. *Onkologia* (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 163–168
- [4] Doshi, B., Athans, S.R., Woloszynska, A. Biological differences underlying sex and gender disparities in bladder cancer: current synopsis and future directions. *Oncogenesis* 12, 44 (2023). Dostupné 04/2026 na: <https://doi.org/10.1038/s41389-023-00489-9>
- [5] EAU; Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. Dostupné 04/2026 na: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026-2026-03-12-154326\\_cgak.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026-2026-03-12-154326_cgak.pdf)
- [6] Palacka, P.: Imunoterapia svalovinu infiltrujúcich urotelových karcinómov v roku 2025. *Onkológia* (Bratisl.), 2025;20(3):142-146
- [7] American Cancer Society, Bladder Cancer Stages. Dostupné 04/2026 na: <https://www.cancer.org/cancer/types/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
- [8] Schoeller M., Michalková I., Dobrovodský D., Katona Z.: Liečivo enfortumab vedotín (Padcev) v kombinácii s pembrolizumabom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na chemoterapiu na báze platiny. Štandardné hodnotenie lieku číslo L181A; 2026; Bratislava: NIHO.
- [9] Park, J. C., Citrin, D. E., Agarwal, P. K., & Apolo, A. B. (2014). Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer. *Current problems in cancer*, 38(3), 80–108. Dostupné 08/2026 na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4190161/>
- [10] Quarles, J., Richmond, J., Swamy, V., & Pandey, J. (2021). Educational case: bladder urothelial cell carcinoma TNM stage, prognosis and management. *Academic Pathology*, 8, 23742895211022256. Dostupné 04/2026 na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8246495/>
- [11] MZ SR; Schválené postupy na výkon prevencie, štandardné diagnostické postupy a štandardné terapeutické postupy. Dostupné 05/2026 na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [12] EMA; SPC lieku Imfinzi. Dostupné 04/2026 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_sk.pdf)
- [13] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2026 – 30.9.2026. Dostupné 04/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202609>
- [14] ŠÚKL; SPC lieku Gemcitabine Accord. Dostupné 04/2026 na: <https://www.sukl.sk/gemcitabine-accord-100-mg-ml-infuzny-koncentrat>
- [15] NCCN; Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 1.2026. Dostupné 04/2026 na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
- [16] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii. Dostupné 04/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [17] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné 04/2026 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [18] Union; Úhrada neregistrovaných liekov povolených MZ SR. Dostupné 04/2026 na: <https://www.union.sk/uhrada-neregistrovanych-liekov-povolenych-mz-sr/>
- [19] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné 04/2026 na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [20] MZ SR; Skupinové povolenie pre Cisplatin Accord a Celplat. Dostupné 04/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>

- [21] EMA; Imfinzi: Authorisation details. Dostupné 04/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi#authorisation-details>
- [22] NCZI; Účet poistenca - Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10\_5) a pohlavia poistenca, rok 2023. Dostupné 04/2026 na: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](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)
- [23] NCZI; Účet poistenca - Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10\_5) a pohlavia poistenca, rok 2026- Dostupné 09/2026 na: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](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)
- [24] VŠZP; Zoznam centrálne nakupovaných liekov k 24.3.2026. Dostupné 08/2026 na: <https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/centralny-nakup/cn-lieky/20-08-2026-aktualny-zoznam-cn-liekov.pdf>
- [25] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2026 – 30.4.2026. Dostupné 09/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202604>
- [26] NICE; Committee papers: Durvalumab with gemcitabine and cisplatin before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating muscle-invasive bladder cancer [ID6168]. Dostupné 04/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1138/documents/committee-papers>
- [27] NCT; Štúdia NIAGARA. Dostupné 04/2026 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732677>
- [28] Protokol štúdie NIAGARA. Dostupné 04/2026 na: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/77/NCT03732677/Prot\\_002.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/77/NCT03732677/Prot_002.pdf)
- [29] Powles, T., Catto, J. W., Galsky, M. D., Al-Ahmadie, H., Meeks, J. J., Nishiyama, H., ... & Van Der Heijden, M. S. (2024). Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *New England Journal of Medicine*, 391(19), 1773-1786. Dostupné 04/2026 na: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2408154?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2408154?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [30] Supplementary Appendix to: Powles, T., Catto, J. W., Galsky, M. D., Al-Ahmadie, H., Meeks, J. J., Nishiyama, H., ... & Van Der Heijden, M. S. (2024). Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *New England Journal of Medicine*, 391(19), 1773-1786. Dostupné 04/2026 na: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2408154?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2408154?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [31] Klaassen, Z.: ESMO 2025: Health Related Quality of Life Outcomes from the NIAGARA Trial of Perioperative Durvalumab + Neoadjuvant Chemotherapy in MIBC. Dostupné 04/2026 na: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2025/esmo-2025-bladder-cancer/164024-esmo-2025-health-related-quality-of-life-outcomes-from-the-niagara-trial-of-perioperative-durvalumab-neoadjuvant-chemotherapy-in-mibc.html>
- [32] 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)
- [33] CDA; Reimbursement Review: Durvalumab (Imfinzi) with therapeutic area: Muscle invasive bladder cancer. Dostupné 04/2026 na: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0414\\_Imfinzi\\_Main\\_report.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0414_Imfinzi_Main_report.pdf)
- [34] MZ SR; Metodická príručka o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 08/2026 na: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [35] SÚKL; Hodnotící zpráva o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku IMFINZI. Správní řízení sp. zn. SUKLS512800/2025. Dostupné 08/2026 na: [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_pisemnost&\\_idspis=1066360743&\\_idpis=1177010601](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=1066360743&_idpis=1177010601)
- [36] Grajcarová, L., Tomek, F., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcií a po chemoterapii na báze platiny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [37] 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.

[38] NICE; Final draft Guidance: Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for neoadjuvant treatment then alone for adjuvant treatment of muscle-invasive bladder cancer. Dostupné 07/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1138/documents/674>

[39] CDA; Supplemental Material to Reimbursement Review: Durvalumab (Imfinzi) with therapeutic area: Muscle invasive bladder cancer. Dostupné 07/2026 na: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0414\\_Imfinzi\\_supplemental.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0414_Imfinzi_supplemental.pdf)

[40] NICE; Committee Papers: Nivolumab for treating resected high-risk invasive urothelial cancer [ID2694]. Dostupné 07/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta817/documents/committee-papers>

[41] NOR podľa NCZI; Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Dostupné 05/2026 na: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/Onkologia/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2012.pdf](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf)

[42] SÚKL; Strukturované podání: IMFINZI, svalovinu infiltrující karcinom močového měchýře, v1, SUKLS512800/2025. Dostupné 05/2026 na: [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=1066360743](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=1066360743)

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie či odborníka, ktorý by nemal podľa vyhlásenia akýkoľvek konflikt záujmov.

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

#### Vstup klinického odborníka

Liečivo durvalumab na liečbu dospelých pacientov s resekovateľným svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra, podávané neoadjuvantne v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou a následne adjuvantne v monoterapii

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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 dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vaše meno                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ivan Minčík                                                                                                                                                                                                                                        |
| Názov organizácie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Slovenská urologická spoločnosť                                                                                                                                                                                                                    |
| Pracovná pozícia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Prezident spoločnosti                                                                                                                                                                                                                              |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov<br><input type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením<br><input type="checkbox"/> iné (uvedte): |
| Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>B0002</b><br>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?<br>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?<br>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1. Predĺženie celkového prežívania bez progresie<br>2. štatisticky významné predĺženie PFS<br>3. Áno                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A0023</b><br>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?<br>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.                                                                                                                                        | 1. 80-90 pac.<br><br>2. Vhodné pre pacientov, ktorí sú kandidáti na liečbu cisplatinou                                                                                                                                                                         |
| <b>A0001</b><br>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?                                                                                                                                                                                                                                                                                        | V súčasnosti neexistuje indikácia nad SPC                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>A0025, A0024, B0001</b><br>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?<br><br>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?<br>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?<br>3. Existujú národné ŠDTP?<br>4. Čo je zaužívaná následná liečba?                                                                           | 1. Diagnostika prebieha na urologických pracoviskách, chemoterapiu robia onkologické pracoviská, reskcia/ cystektomia na urologické pracoviská.<br>2. Gemcitabin + Cisplatina<br>3. V SR k tejto problematike neexistujú ŠDTP<br>4. Chemoterapia, imunoterapia |
| <b>B0004</b><br>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?                                                                                                                                                                                                                                                                     | Liečivo podávajú onkológovia na onkologických pracoviskách                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Etické a organizačné aspekty</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>H0201</b><br>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?                                                                                                                                                                                                                                                          | V súčasnosti pripravujeme indikačné kritéria                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>F0007</b><br>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?                                                                                                                                                              | Hodnotenú liečivo nemá negatívny vplyv na poskytovanie zdravotníckej starostlivosti                                                                                                                                                                            |
| <b>G0009</b><br>Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?                                                                                                                                                                                                                                                                              | Lekári s atestáciou v odbore Onkológia                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ďalšie otázky</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ktoré štádiá ochorenia (vyjadrené ako klinické štádium I – IV a TNM štádium T1 – T4 N M) sú v praxi považované za resekovateľné formy svalovinu infiltrujúceho karcinómu močového mechúra?                                                                                                                                                                                                | Klinické štádium II- III, T2-T4, N0 -N1                                                                                                                                                                                                                        |
| Použitie cisplatiny v slovenskej praxi vychádza zo skupinového povolenia MZ SR, podľa ktorého je možné jej terapeutické použitie v indikácii: paliatívna a adjuvantná liečba karcinómov, melanómu, sarkómov, a malígnych lymfómov pre potreby zdravotníckych zariadení v SR. Je napriek tomu cisplatina bežne podávaná aj v neoadjuvantnej liečbe, ktorú uvedené povolenie nešpecifikuje? | Cis platina je štandardne používaná v neoadjuvantnej liečbe                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Je pacientom, v aktuálnej slovenskej klinickej praxi, ktorí podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu indikovaná adjuvantná terapia? Pokiaľ áno, o aké režimy ide a aký je podiel týchto pacientov (ktorí podstúpia neoadjuvantnú liečbu aj adjuvantnú liečbu?                                                                                                                                                                                                                                   | Adjuvantná liečba v SR nie je dostupná                                                                                                  |
| Aké je v aktuálnej klinickej praxi dávkovanie (frekvencia, dĺžka cyklu, počet cyklov) gemcitabínu a cisplatiny v neoadjuvantnej chemoterapii?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gemcitabin 1. a 8. deň 1000mg /m2 – 4 cykly<br>Cisplatina 70mg/m2 , u pacientov so zníženou GF je indikované rozdlenie dávky, – 4 cykly |
| Dávkovacia schéma pre gemcitabín a cisplatínu v registračnej štúdii NIAGARA je odlišná od dávkovania uvedenej chemoterapie podľa SPC pre gemcitabín. Akú frekvenciu a dĺžku cyklu by ste zvolili pre <u>gemcitabín a cisplatínu</u> (ako súčasť režimu gemcitabín + cisplatina + durvalumab) v prípade kategorizácie hodnoteného režimu na liečbu svalovinu infiltrujúceho karcinómu močového mechúra? Vychádzala by schéma podávania z registračnej štúdie NIAGARA alebo z príslušného SPC? | Dávkovacia schémy by bola podľa registračnej štúdie NIAGARA                                                                             |
| <b>Hlavná správa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                         |
| Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zabezpečiť dostupnosť durvalumabu pre pacientov v SR podľa hore uvedených kritérii</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |
| Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |

Odborníka, ktorý poskytol vstup pre predmetné hodnotenie, sme dodatočne oslovili prostredníctvom mailu. Odborníka sme požiadali o upresnenie dĺžky terapeutického cyklu GEM a CPT vzhľadom na diskrepanciu identifikovanú medzi SPC pre GEM a registračnou štúdiou NIAGARA. Pribeh mailovej komunikácie je uvedený v nasledujúcej tabuľke:

*Komunikácia s odborníkom*

| Otázka pre klinického odborníka                                                                 | Odpoveď klinického odborníka            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Dátum zaslania otázky: 11.05.2026                                                               | Dátum odpovede: -                       |
| Aká je dĺžka jedného terapeutického cyklu pre GEM a CPT v aktuálnej slovenskej klinickej praxi? | Odborník na uvedenú otázku neodpovedal. |

### **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 durvalumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

*Výzva na opravu č. 1*

| Požadované doplnenia<br>Dátum zverejnenia výzvy: 28.05.2026                                                                                                                                                                                                                          | Odpoveď DR<br>Dátum odpovede: 12.06.2026                                                                                      | Vyhodnotenie odpovede DR       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Doplniť FEM o integrovanú možnosť nastavenia vyprchania účinku liečby a nastaviť vyprchanie účinku liečby medzi 5. a 10. rokom od začiatku liečby.                                                                                                                                   | DR doplnil FEM o požadované nastavenia. Viac v časti 5.1.3.                                                                   | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |
| Doplniť FEM o integrovanú možnosť nastavenia predpokladu vyliečenia a nastavenie vyliečenia po 5. roku od začiatku liečby. Vzhľadom na aplikovanie predpokladu vyliečenia doplniť adekvátne modelovanie prežívania vyliečených pacientov, vrátane poskytnutia zdrojových dokumentov. | DR doplnil FEM o požadované nastavenia. Viac v časti 5.1.3.                                                                   | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |
| Aplikovať disutilitu spojenú s RC a poskytnúť zdrojové dáta pre dané nastavenie.                                                                                                                                                                                                     | DR aplikoval uvedenú disutilitu a jej hodnotu podložil príslušným zdrojom. Toto nastavenie je súčasťou základného scenára DR. | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |
| Doplniť diskontáciu na náklady súvisiace s následnou liečbou.                                                                                                                                                                                                                        | DR doplnil diskontáciu na náklady následnej liečby. Toto nastavenie je súčasťou základného scenára DR.                        | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |
| Objasniť diskrepanciu týkajúcu sa informácií medzi protokolom štúdie NIAGARA a predloženým FEM o možnosti crossoveru medzi liečebnými ramenami.                                                                                                                                      | DR objasnil identifikovanú diskrepanciu.                                                                                      | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |

*Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia e-mailom)*

| Otázky NIHO<br>Dátum poslania: 14.05.2026                                                                        | Odpoveď DR<br>Dátum odpovede: 21.05.2026                                         | Vyhodnotenie odpovede DR       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Objasniť predloženie výsledkov z DCO 04/2024 vzhľadom na skutočnosť, že protokol štúdie definuje aj DCO 06/2025. | DR poskytol informácie o najaktuálnejších dostupných dátach. Viac v časti 4.1.4. | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |

*Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia e-mailom)*

| Otázky NIHO<br>Dátum poslania: 28.05.2026                                                          | Odpoveď DR<br>Dátum odpovede: 05.06.2026                                                                                   | Vyhodnotenie odpovede DR       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Vysvetliť spôsob odvodenia dĺžky časového úseku medzi jednotlivými zložkami perioperačnej terapie. | DR vysvetlil zdroj použitých hodnôt a taktiež odôvodnil využitie mediánov namiesto priemerných hodnôt. Viac v časti 5.1.6. | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |
| Predloženie priemerných hodnôt a KM dát pre dĺžku časového úseku do vykonania RC.                  | DR predložil požadované dáta. Viac v časti 5.1.6.                                                                          | <b>Akceptujeme</b> odpoveď DR. |