

**Liečivo atezolizumab (Tecentriq) v kombinácii s karboplatinou
etopozidom v prvej línii liečby dospelých pacientov s malobunkovým
karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36324; ATC skupina: L01FF05; ŠÚKL kód: 5268C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 20.07.2025*

Autori: Mgr. Kristína Janáková, PhD., Ing. Milan Piroš, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo atezolizumab (Tecentriq) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t. j. 12.03.2025. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 13.03.2025), t. j. termín 20.07.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Tecentriq aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Tecentriq je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Tecentriq zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 20.07.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36324>.

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

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

Problematika

Karcinóm pľúc bol v roku 2022 celosvetovo najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny a zároveň celkovo najčastejšou príčinou úmrtia spojeného s rakovinou.

Malobunkový karcinóm pľúc (z angl. Small-Cell Lung Cancer, SCLC) je najagresívnejšia a neliečiteľná forma ochorenia so zlou prognózou. SCLC predstavuje 10 % – 15 % všetkých karcinómov pľúc. Incidencia ochorenia má klesajúci charakter, pričom sa vyskytuje v podobnej miere u žien aj u mužov. Priemerný vek v čase diagnózy karcinómu pľúc je 70 rokov. Významným rizikovým faktorom pre SCLC je fajčenie, ktoré je spájané s viac ako 95 % prípadov ochorenia. Ochorenie je podľa rozšírenia rozdelené na limitované štádium (z angl. Limited Stage SCLC, LS-SCLC), pri ktorom je nádor obmedzený na jednu polovicu pľúc a príslušné lymfatické uzliny a na extenzívne štádium (z angl. Extensive Stage SCLC, ES-SCLC), pri ktorom je prítomné významné rozšírenie nádoru na celé pľúca alebo vytvorenie vzdialených metastáz.

Ochorenie relatívne dobre odpovedá na iniciálnu liečbu u väčšiny pacientov, avšak relaps ochorenia je väčšinou veľmi rýchly. Pri ES-SCLC je 5-ročná miera prežitia približne 2 %.

Držiteľ registrácie požiadal 12.03.2025 o úhradu lieku Tecentriq (liečivo atezolizumab) 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok, con inf 1x20 ml/1 200 mg (liek.inj.skl.) v kombinácii s karboplatinou a etopozidom na liečbu prvej línie dospelých pacientov s ES-SCLC s ďalšími podmienkami (Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Tecentriq v predmetnej indikácii v 09/2019.

Cieľ

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

Výskumné otázky

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

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MKCH-10²: C34.- <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať: <ul style="list-style-type: none"> e) v kombinácii s karboplatinou a etopozidom na liečbu prvej línie dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) <p>Liečba je hradená do progresie alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Preskripčné obmedzenie: ONK</p> <p>MeSH³: Small Cell Lung Carcinoma</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Atezolizumab (ATZ) + karboplatina (KPT) + etopozid (ETO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATZ je monoklonálna protilátka viažuca sa na ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1). Naviazaním sa na PD-L1 by mal ATZ oslabovať jeho účinky, čím by sa mala zvýšiť schopnosť imunitného systému napádať rakovinové bunky a spomaľovať postup choroby. <p>Odporúčaná dávka ATZ je intravenózne i. v. 1 200 mg každé 3 týždne v indukčnej a udržiavacej fáze liečby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPT je platinový derivát, ktorý má vytvárať pevné spojenia medzi dvoma reťazcami DNA alebo s ďalšou molekulou DNA, čo má znemožňovať bunkové delenie. <p>Odporúčaná jednorazová dávka predtým neliečených dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² i. v.. Liečivo sa v kombinácii s ETO a ATZ podáva v 1. deň trojtýždňového cyklu v indukčnej fáze liečby (4 cykly po tri týždne). DR predpokladá dávkovanie v súlade so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) s využitím Calvertovho vzorca pre dávkovanie karboplatiny dosiahnutím cieľovej AUC (z angl. Area Under Curve) 5 mg/ml x min.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETO patrí medzi cytostatiká a mal by účinkovať v neskorej S-fáze a skorej G2-fáze bunkového cyklu. <p>Odporúčaná dávka etopozidu u dospelých pacientov je 50 až 100 mg/m²/deň na 1. až 5. deň, alebo 100 – 120 mg/m² na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu ochorenia. DR predpokladá dávkovanie 100 mg/m² v 1. deň po podaní karboplatiny a podanie aj na 2. a 3. deň trojtýždňového liečebného cyklu, počas trvania indukčnej liečby (4 cykly po tri týždne).</p>

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

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

	MeSH: atezolizumab, carboplatin, etoposide
Komparátor (z angl. Control)	<p>KPT + ETO</p> <ul style="list-style-type: none"> DR predpokladá rovnakú dávkovaciú schému (4 cykly s trvaním 3 týždne) aj dávku liečiv (KPT i. v. AUC 5 mg/ml x min, ETO i. v. 100 mg/m² v 1., 2. a 3. deň liečebných cyklov). <p>Cisplatina (CPT) + ETO</p> <ul style="list-style-type: none"> CP je cytostatikum, ktoré by malo inhibovať syntézu DNA tvorbou medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb a v menšej miere inhibovať syntézu RNA a proteínov. CPT má mať zároveň imunosupresívne, radiosenzibilizujúce a antibakteriálne vlastnosti. Liečivo nie je na Slovensku registrované, je dodávané na mimoriadny dovoz a hražené nad rámec kategorizácie. <p>DR predpokladá dávkovanie CPT i. v. 80 mg/m² v 1. deň liečebných cyklov.</p> <ul style="list-style-type: none"> DR predpokladá rovnakú dávkovaciú schému (4 cykly s trvaním 3 týždne) aj dávku liečiva ETO (i.v. 100 mg/m² v 1., 2. a 3. deň liečebných cyklov). <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov v prvej línii ES-SCLC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: carboplatin, etoposide, cisplatin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (z angl. Progression-Free Survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p>

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

	Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁶ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² ZIN z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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