

# 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

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

37450

ATC skupina:

L01FF03

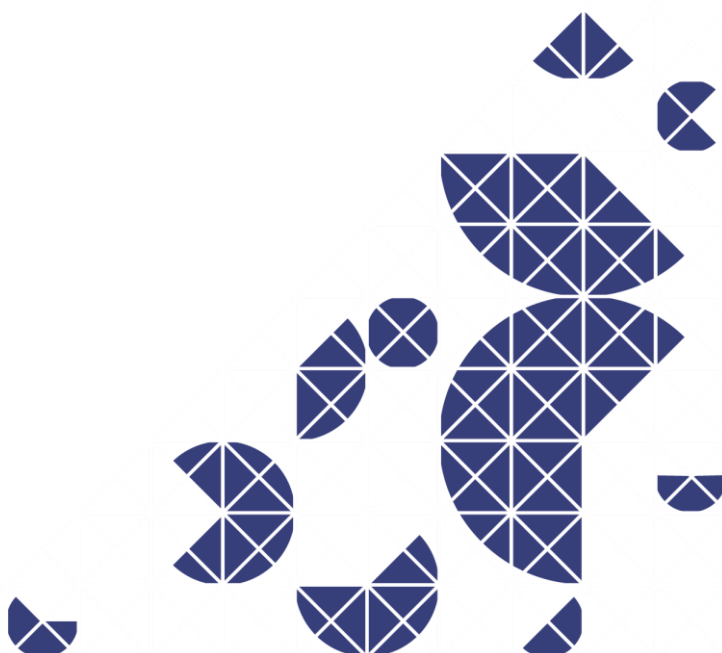
ŠÚKL kód:

9354C

Publikované dňa:

Link:

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



## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Imfinzi v indikácii perioperačnej liečby resekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne 1 744 € za balenie 500 mg a 419 € za balenie 120 mg, čo zodpovedá aktuálne platnej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni podľa Zoznamu kategorizovaných liekov z 03/2026.

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu. Hlavným zdrojom neistoty sú najmä nezrelé dáta celkového prežívania zo štúdie AEGEAN a z toho vyplývajúca neistota pri odhade dlhodobého prínosu v celoživotnom horizonte.

**Odporúčame, aby boli klinické a ekonomické predpoklady prehodnotené** najneskôr do 3 rokov, po sprístupnení zrelších dát o celkovom prežívaní.

**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

- Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer, NSCLC) patrí medzi najzávažnejšie onkologické ochorenia. V resekovateľných štádiách je cieľom liečby vyliečenie, avšak aj po radikálnej operácii zostáva u časti pacientov významné riziko recidívy (lokoregionálnej alebo vzdialenej), ktoré môže viesť k prechodu do nevylyčiteľného metastatického štádia. V SR je ochorenie spojené s vysokou mortalitou a aj pri kuratívnom zámere liečby zostáva klinicky významné riziko recidívy. Ochorenie a jeho liečba sú spojené so záťažou pre pacienta: typicky dyspnoe, kašeľ, bolesť na hrudníku, únava, znížená fyzická výkonnosť, ako aj psychická záťaž z rizika návratu ochorenia. V perioperačnom období k tomu pribúda záťaž multimodálnej liečby (neoadjuvantná systémová liečba, chirurgický výkon, následná adjuvantná liečba), ktorá môže dočasne zhoršiť kvalitu života a funkčný stav. Fajčenie je príčinou 85 – 90 % všetkých zhubných nádorov pľúc.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **perioperačná liečba durvalumabom (DUR) v kombinácii s neoadjuvantnou chemoterapiou (CHT) na báze platiny s pokračovaním DUR v adjuvantnej fáze (DUR + CHT → DUR)**
- Komparátormi sú režimy:
  - **neoadjuvantná chemoterapia (CHT) na báze platiny (so štandardným chirurgickým výkonom; bez perioperačnej imunoterapie)**

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- Perioperačný **DUR** v kombinácii s neoadjuvantnou chemoterapiou **preukázal klinický prínos oproti neoadjuvantnej CHT**. Klinický prínos hodnotíme na základe randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdie **AEGEAN**, ktorá porovnávala **DUR + neoadjuvantná CHT → adjuvantný DUR** oproti **placebu + neoadjuvantnej CHT** (s operáciou) v resekovateľnom NSCLC.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** dáta OS sú v čase hodnotenia **nezrelé a prínos v OS nepovažujeme podľa najnovšie dostupných výsledkov štúdie za preukázaný**. Pri najnovšej priebežnej analýze (interim analysis, IA2, čas zberu dát 10.5.2024) nastala udalosť približne u **35 %** pacientov (261 úmrtí v modifikovanej populácii so zámerom liečiť (mITT, z angl. modified intention-to-treat)). Pomer rizík (Hazard ratio, HR) bol numericky v prospech DUR **0,89 (95 % CI 0,70–1,14)**, **OS**

**nebolo formálne štatisticky testované.** Medián OS nebol v ramene s DUR dosiahnutý a v placebo ramene bol 53,2 mesiaca.

- **Prežívania bez udalosti (EFS, z angl. event-free survival):** EFS je podľa klinických odborníkov pre túto indikáciu kľúčový klinický ukazovateľ. **V štúdií AEGAN bol v primárnom ukazovateli EFS preukázaný prínos perioperačného DUR oproti samotnej neoadjuvantnej CHT.** Pri prvej, formálne testovanej priebežnej analýze (IA1) bolo reportované EFS HR = 0,68 (95 % CI 0,53 – 0,88; p = 0,004), rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné. Pri IA2 bol efekt liečby konzistentný (HR = 0,69; 95 % CI 0,55 – 0,88), pri tejto analýze nebolo EFS formálne štatisticky testované. Medián EFS nebol v ramene s DUR nedosiahnutý a v ramene s komparátorom bol 30,0 mesiaca. Zaznamenaných bolo približne 39 % z plánovaného počtu udalostí.
- **Prežívanie bez ochorenia (DFS, z angl. disease-free survival):** Prínos DFS v resekčnej subpopulácii nebol formálne preukázaný. Pri IA2 bol pozorovaný numerický prínos v DFS (HR = 0,66; 95 % CI 0,47 – 0,92), ktorý však nedosiahol štatistickú významnosť pri definovanej hranici významnosti v štatistickom pláne. Smer aj veľkosť efektu sú konzistentné s výsledkami pre EFS.
- **Patologická kompletná odpoveď (pCR, z angl. pathological complete response)** bola častejšie dosiahnutá v ramene s DUR ako v ramene s placebom, miera pCR dosahovala pri IA1 hodnotu 17,2 % oproti 4,3 % v PLA ramene, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel 13 % (95 % CI, 8,7 – 17,6, p < 0,001).
- **Kvalita života (HRQoL, z angl. health-related quality of life): Prínos v kvalite života nepovažujeme za preukázaný.** V predložených podkladoch DR nereportoval výsledky týkajúce sa HRQoL zo štúdie AEGAN. V hodnotení sme vychádzali z výsledkov reportovaných v hodnotení anglického NICE (z angl. National Institute for Health and Care Excellence) na základe údajov z dotazníkov EORTC QLQ-C30 z IA2 štúdie AEGAN. Zmeny v ukazovateľoch kvality života boli klinicky nevýznamné a medzi ramenami porovnateľné.
- **Bezpečnosť:** Výsledky štúdie AEGAN naznačujú podobnú toxicitu medzi ramenami, pri perioperačnom DUR bol však vyšší výskyt imunitne sprostredkovaných nežiaducich udalostí. Pri IA1 boli nežiaduce udalosti (AE, z angl. adverse events) hlásené u 96,5 % vs. 94,7 % pacientov (DUR vs. placebo), AE stupňa 3 – 4 u 42,4 % vs. 43,2 %, závažné nežiaduce udalosti u 37,7 % vs. 31,4 % a prerušenie DUR / placebo (PLA) u 12,0 % vs. 6,0 %. Zrušenie operácie bolo zriedkavé (1,7 % vs. 1,0 %). Imunologicky podmienené AE boli častejšie v ramene s DUR (23,7 % vs. 9,3 %), vrátane stupňa 3 – 4 (4,2 % vs. 2,5 %). Pri IA2 zostali výsledky konzistentné s IA1.
- **Medzi hlavné limitácie predloženého dôkazu (štúdie AEGAN) patria:**
  - **nezrelé, formálne netestované výsledky pre OS,**
  - **limitovaný čas sledovania v IA2** pre posúdenie dlhodobého trvania efektu v kľúčových ukazovateľoch ako OS a EFS,
  - **prenositeľnosť časti predpokladov** do SR (Slovenská republika) je obmedzená (napr. následná liečba po recidíve, podiely režimov a opakovanej liečby imunoterapiou),
  - **chýbajúce alebo značne obmedzené údaje pre pacientov s komorbiditami alebo v horšom stave.**

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

- **Liečivo DUR pri požadovanej výške úhrady 1 744,97 € za balenie 500 mg spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosahuje režim DUR + CHT → DUR v porovnaní s neoadjuvantnou CHT ICUR 40,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre aktuálny rok je 72,0-tisíc €/QALY.
- V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje režim DUR + CHT → DUR vs. CHT ICUR 56,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 72,0-tisíc €/QALY. Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo režim DUR + CHT

dosahuje voči komparátoru klinický prínos [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.

- **DR žiada o úhradu za liečivo DUR vo výške 1 744,97 € v súlade so ZKL platným k 08/2025. Podľa platného ZKL aktuálneho v čase vydania hodnotenia NIHO L192 (03/2026) je maximálna možná úhrada za liek Imfinzi vo výške 1 743,79 €.** Z toho dôvodu sme v NIHO nastavení úhradu za DUR upravili na maximálnu možnú.
- Pri výpočte maximálnej nákladovo efektívnej úhrady počítame výlučne s balením 500 mg (nie s kategorizovaným balením lieku Imfinzi 120 mg) v súlade so žiadosťou ID 37795.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je nepriame modelovanie dlhodobého prínosu v OS. Prínos v OS je odvodený kombináciou prínosu v EFS zo štúdie AEGEAN a externých dát o účinnosti následných liečebných líníí po recidíve/progresii, ktoré nemusia byť plne prenositeľné na hodnotenú populáciu v perioperačnom nastavení. Ďalšiu neistotu tvoria kľúčové štrukturálne predpoklady (najmä predpoklad vyliečenia a vyrchania prínosu) a citlivosť výsledkov na voľbu parametrizácie pre prechody zo stavu bez udalosti do vyšších stavov.

#### Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Imfinzi (DUR) v kombinácii s neoadjuvantnou CHT (hrubý dopad) pri aktuálne platnej úhrade podľa ZKL v treťom roku od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [redacted] € (z toho náklady na liek Imfinzi vo výške [redacted] €) a čistý dopad liečby liekom DUR vo výške [redacted] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu veľkosti cieľovej populácie.

#### Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu, keďže klinické dôkazy v perioperačnom nastavení sú k dispozícii iba pre pacientov s dobrým výkonnostným stavom, nakoľko bol výkonnostný stav podľa ECOG 0 – 1 kritériom pre zaradenie pacientov do štúdie AEGEAN.

#### Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neeefektívne 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 .....	10
Informácie o dokumente .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritériá .....	12
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky .....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	15
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	16
2.4. Metodické limitácie .....	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	18
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	20
3.3. Opis intervencie (B0001) [1, ] .....	23
3.4. Registrácia technológie (A0020) [12] .....	23
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [1] .....	23
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [1, 11] .....	23
3.7. Relevantné komparátory (B0001) [1,2] .....	24
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory [1,2] .....	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	26
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	26
4.2. Výsledky účinnosti .....	32
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	37
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	38
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu [] .....	40
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	43
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	43
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	53
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) .....	55
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	57
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	61
7.1. Etická analýza .....	61
7.2. Organizačné aspekty .....	62
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	63
7.4. Právne aspekty .....	64
8. Zdroje .....	65
9. Apendix .....	68
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	68
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	71
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	78
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	78
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	78

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....	12
Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie – 8. vydanie .....	18
Tabuľka 3: Odporúčania ESMO v liečbe resekovateľného NSCLC (II – III štádium) bez EGFR a ALK .....	22
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	26
Tabuľka 5: AIC/BIC hodnoty jednotlivých parametrizácií pre modelovanie EFS pre rameno DUR + CHT .....	48

Tabuľka 6: Podiely pacientov na aktívnej liečbe podľa liečby v stave LRR.....	49
Tabuľka 7: Náklady na zdravotné stavy v modeli - DR, priemer z relevantných NIHO hodnotení a nastavenie NIHO .....	52
Tabuľka 8: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	53
Tabuľka 9: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu .....	54
Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	55
Tabuľka 11: Odvodenie cieľovej populácie – NIHO nastavenie.....	58
Tabuľka 12: Počet liečených pacientov – NIHO nastavenie .....	59
Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....	59
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	60

## Obrázky

Obrázok 1: Päťročná miera prežívania pacientov s rakovinou pľúc podľa klinického štádia (AJCC, 8. vydanie) .....	20
Obrázok 2: Odporúčania ESMO v liečbe resektovateľného NSCLC (II – III štádium).....	21
Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie AEGEAN .....	27
Obrázok 4: Zmeny počtu pacientov v priebehu štúdie AEGEAN .....	30
Obrázok 5: Charakteristika pacientov, zaradených do štúdie – modifikovaná populácia so zámerom liečiť (mITT) 31	
Obrázok 6: Plánovaná predbežná a finálna analýza pre primárne koncové ukazovatele .....	32
Obrázok 7: Hierarchia testovania ukazovateľov v štúdií AEGEAN.....	32
Obrázok 8: Výsledky účinnosti v čase druhej predbežnej analýzy z 10.5.2024 .....	33
Obrázok 9: Výsledky účinnosti v štúdií AEGEAN, DCO: 10.5.2024.....	33
Obrázok 10: Patologická kompletná odpoveď v mITT populácii, DCO: 10.11.2022 .....	34
Obrázok 11: Analýza podskupín patologickej kompletnej odpovede v mITT populácii, DCO: 10.11.2022 .....	34
Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka aktualizovanej EFS analýzy (IA2), DCO: 10. mája 2024 .....	35
Obrázok 13: Kaplanova-Meierova krivka prvej EFS analýzy (IA1), DCO: 10.11.2022 .....	35
Obrázok 14: Kaplanova-Meierova krivka pre DFS v modifikovanej resekovanej subpopulácii (DCO 10.05.2024) ....	36
Obrázok 15: Výsledok analýzy kvality života v štúdií AEGEAN, dotazník EORTC QLQ-C30 .....	36
Obrázok 16: Prehľad nežiaducich udalostí v súbore na analýzu bezpečnosti; DCO: 10.11.2022 .....	38
Obrázok 17: Najčastejšie nežiaduce udalosti pravdepodobne súvisiace s liečbou v štúdií v súbore na analýzu bezpečnosti; DCO: 10.11.2022 .....	39
Obrázok 18: Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (po skupinách), ktoré sa vyskytli u > 1 % pacientov v súbore na analýzu bezpečnosti; DCO: 10.11.2022 .....	39
Obrázok 19: Štruktúra modelu .....	43
Obrázok 20: Lokálne pokročilý NSCLC – liečebné režimy .....	45
Obrázok 21: 1. lúnia metastatického NSCLC - liečebné režimy .....	46
Obrázok 22: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta EFS pre TP1 a TP2 v ramene DUR + CHT .....	48
Obrázok 23: Modelované OS podľa vybraných extrapolácií pre TP1 a TP2 a KM dáta OS.....	50

## Použité skratky

AE	nežiaduca udalosť (z angl. adverse event)
AESI	nežiaduce udalosti osobitného záujmu (z angl. adverse events of special interest)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer)
ALK	anaplastická lymfómkináza (z angl. anaplastic lymphoma kinase)
ATMP	liek pre modernú terapiu (z angl. advanced therapy medicinal product)
AUC	plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (z angl. area under the curve)
BIC	Bayesovské informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)
BICR	zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie (z angl. blinded independent central review)
BIM	model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model)
BSA	povrch tela (z angl. body surface area)
BSC	najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care)
CHT	chemoterapia
CRT	chemorádioterapia (z angl. chemoradiotherapy)
CT	počítačová tomografia (z angl. computed tomography)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analýza užitočnosti nákladov (z angl. cost-utility analysis)
DCO	dátum ukončenia zberu dát (z angl. data cut-off)
DFS	prežívanie bez ochorenia (z angl. disease-free survival)
DM	vzdialené metastázy (z angl. distant metastasis)
DM1	fáza vzdialených metastáz bez progresie
DM2	fáza vzdialených metastáz po progresii
DOP	doplatok pacienta
DR	držiteľ registrácie
DUR	durvalumab
EAG	externá hodnotiaci skupina (z angl. External Assessment Group)
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. evidence-based medicine)
ECOG	výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status)
EF	stav bez udalosti (z angl. event-free)
EFS	prežívanie bez udalosti (z angl. event-free survival)
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora (z angl. epidermal growth factor receptor)
EMA	Európska agentúra pre lieky (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	dotazník kvality života EORTC QLQ-C30
ePRO	elektronické pacientom hlásené výsledky (z angl. electronic Patient-Reported Outcome)
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
EU	Európska únia
EUnetHTA	Európska sieť pre hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FDG-PET	pozitronová emisná tomografia s 18F-fluórdeoxyglukózou (z angl. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
GIT	gastrointestinálny trakt (z angl. gastrointestinal tract)
HCRU	využívanie zdravotnej starostlivosti (z angl. healthcare resource use)
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)
i.v.	intravenózne
IA1	prvá priebežná analýza (z angl. interim analysis 1)
IA2	druhá priebežná analýza (z angl. interim analysis 2)
ICI	inhibitor imunitných kontrolných bodov (z angl. immune checkpoint inhibitor)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
ILD	intersticiálne pľúcne ochorenie (z angl. interstitial lung disease)
imAE	imunitne sprostredkovaná nežiaduca udalosť (z angl. immune-mediated adverse event)
IO	indikačné obmedzenie
ITT	populácia so zámerom liečiť / všetci randomizovaní pacienti analyzovaní podľa priradeného ramena (z angl. intention-to-treat)
IXRS	interaktívny randomizačný systém (z angl. interactive randomization system)
KM	Kaplanove-Meierove krivky
KOC	komplexné onkologické centrum
LRR	lokoregionálna rekurencia (z angl. locoregional recurrence)
MDT	multidisciplinárny tím (z angl. multidisciplinary team)
MEA	zmluva o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement)
mITT	modifikovaná populácia so zámerom liečiť (z angl. modified intention-to-treat)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MPR	veľká patologická odpoveď (z angl. major pathological response)
MRI	magnetická rezonancia (z angl. magnetic resonance imaging)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NGS	sekvenovanie novej generácie (z angl. next-generation sequencing)
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v zdraví a starostlivosti (z angl. National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	sieťová metaanalýza (z angl. network meta-analysis)
NOR	Národný onkologický register
NOU	Národný onkologický ústav
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer)
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
pCR	patologická kompletná odpoveď (z angl. pathological complete response)
PD-L1	ligand programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed death-ligand 1)
PET	pozitronová emisná tomografia (z angl. positron emission tomography)
PFS	prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
PH	proporcionalita rizík (z angl. proportional hazards)
PICO(S)	populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele a dizajn štúdie (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design)
PLA	placebo
PO	preskripčné obmedzenie
PORT	pooperačná rádioterapia (z angl. postoperative radiotherapy)
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned survival model)
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
PubMed	verejná databáza biomedicínskej literatúry PubMed
Q3W	každé 3 týždne (z angl. every 3 weeks)

Q4W	každé 4 týždne (z angl. every 4 weeks)
QALY	rok života upravený o kvalitu (z angl. quality-adjusted life year)
R0	kompletná resekcia s negatívnym okrajom
R1	mikroskopicky pozitívny resekcčný okraj
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. randomized controlled trial)
RECIST 1.1	kritériá hodnotenia odpovede solídnych nádorov, verzia 1.1 (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1)
RT	rádioterapia (z angl. radiotherapy)
SAE	závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse event)
SAP	štatistický analytický plán (z angl. statistical analysis plan)
SAS	bezpečnostná populácia / súbor na analýzu bezpečnosti (z angl. safety analysis set)
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer)
SMR	štandardizovaný pomer úmrtnosti (z angl. standardized mortality ratio)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SR	Slovenská republika
SÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv / Štátny ústav pre kontrolu liečiv v ČR
ŠDTP	štandardný diagnosticko-terapeutický postup
TC	nádorové bunky (z angl. tumour cells)
TEAE	nežiaduce udalosti vzniknuté počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse events)
TNM	klasifikácia nádoru, uzlín a metastáz (z angl. tumor-node-metastasis)
TNM8	TNM klasifikácia nádorov, 8. vydanie
TOT	čas na liečbe (z angl. time on treatment)
TP	prechodová pravdepodobnosť (z angl. transition probability)
TRAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events)
TTP	čas do progresie (z angl. time to progression)
ÚZP	úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	verejné zdravotné poistenie
WT	bez mutácie / bez zmeny (z angl. wild type)
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa

## Časový priebeh hodnotenia

<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty</b>	01.07.2025
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	25.03.2026
<b>Celkové trvanie hodnotenia</b>	268

## Informácie o dokumente

### Autori

Mgr. Veronika Oravcová  
Mgr. Marek Juračka  
Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: VO 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 A:	MUDr. Branislav Bystrický, PhD., MPH
	Odborník B:	MUDr. Michal Urda, PhD
	Odborníčka C:	MUDr. Milada Veselá, MPH

### 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

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.

### Konflikt záujmov

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

### Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C34.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>2</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje IMFINZI v monoterapii ako adjuvantná liečba, je indikované dospelým na liečbu resekovateľného NSCLC s vysokým rizikom recidívy a bez EGFR mutácií alebo ALK preskupení.</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 chemoterapiou na báze platiny ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba, dospelým na liečbu resekovateľného NSCLC s vysokým rizikom recidívy a bez EGFR mutácií alebo ALK preskupení.“</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne (ZP).</li> <li>• Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).</li> </ul>
Intervencia (Intervention)	
	<p><b>Durvalumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab (DUR) je humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1κ 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.</li> <li>• 1 500 mg v kombinácii s chemoterapiou (CHT) na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov pred chirurgickým zákrokom, potom po chirurgickom zákroku nasleduje 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia počas 12 cyklov.</li> <li>• DUR sa podáva intravenózne (i.v.) ako infúzia počas 1 hodiny.</li> </ul>
Komparátor (Comparator)	

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

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

	<p><b>Kombinácie CHT na báze platiny v neoadjuvantnom režime<sup>3</sup>:</b></p> <p>Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu (21 dní), 4 cykly</li> </ul> <p>Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> + gemcitabín 1250 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cisplatina i.v. 1. deň každého 3-týždňového cyklu (21 dní) počas 4 cyklov a gemcitabín i.v. 1. a 8. deň každého 3-týždňového (21 dní) cyklu počas 4 cyklov</li> </ul> <p>Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> + paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i.v. infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu (21 dní), počas 4 cyklov</li> </ul> <p>Karboplatina AUC5 + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu (21 dní), 4 cykly</li> </ul> <p>Karboplatina AUC6 + paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu (21 dní), 4 cykly</li> </ul> <p>Karboplatina AUC5 + gemcitabín 1 250 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatina v 1. deň 4 cyklov a gemcitabín 1., 8. deň 4 cyklov každých 21 dní</li> </ul>
<p><b>Ukazovatele (Outcomes)</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinická účinnosť</li> </ul>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>EFS</b> (z angl. event-free survival; prežívanie bez udalosti)</li> <li><b>DFS</b> (z angl. disease-free survival; prežívanie bez ochorenia)</li> <li><b>pCR</b> (z angl. pathological complete response; patologická kompletná 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>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpečnosť</li> </ul>	<p><b>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p><b>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</b></p>
<p><b>Dizajn štúdií (Study design)</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinická účinnosť</li> </ul>	<p><b>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</b></p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> </ul> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpečnosť</li> </ul>	<p><b>RCTs a metaanalýzy z nich.</b></p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> <li>Prospektívne observačné štúdie</li> <li>Jednoramenné štúdie</li> </ul>

<sup>3</sup> Zoznam režimov chemoterapie nemusí byť kompletný, v klinickej praxi môžu byť používané aj iné kombinácie na báze platiny. Pre účely hodnotenia považujeme za komparátor všeobecne chemoterapiu na báze platiny v neoadjuvantnom režime.

<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 počítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

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

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenie NIHO Tecentriq č. 26A.
- Klinické postupy vypracované ESMO<sup>5</sup>.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenie zahraničnej HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcie NICE<sup>6</sup>.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenie zahraničnej HTA inštitúcie NICE.
- Hodnotenie NIHO Tecentriq č. 26A.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

<sup>5</sup> [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

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

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

### 2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 27.10.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli 27.10.2025 oslovení podpredseda Slovenskej onkologickej spoločnosti a klinickí odborníci z praxe. Do hodnotenia sa zapojili traja odborníci. Odborníci nám odpovedali aj na ciele upresňujúce otázky formou emailu. Poskytnuté vstupy do hodnotenia vrátane odpovedí na otázky sú dostupné v appendixe.

### 2.4. Metodické limitácie

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

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

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich 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?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

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

##### Ochorenie [1, 2]

Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy: malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer, SCLC), ktorý predstavuje približne 10 – 15 % všetkých karcinómov pľúc, a nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer, NSCLC), ktorý tvorí 80 – 85 % prípadov. NSCLC zahŕňa skupinu biologicky a molekulárne rôznych malignít so signifikantnou mierou heterogenity na úrovni pacienta aj na úrovni populácie.

Histologicky sa NSCLC rozdeľuje do troch hlavných podtypov:

- **adenokarcinóm** – najčastejší typ NSCLC (40 % všetkých prípadov),
- **skvamózny karcinóm pľúc** – predstavuje 25 – 30 % všetkých prípadov NSCLC,
- **veľkobunkový karcinóm** – tvorí 10 – 15 % prípadov NSCLC [3].

NSCLC sa okrem histológie charakterizuje aj prítomnosťou aktivujúcich mutácií, napr. **EGFR** (receptor epidermálneho rastového faktora, z angl. epidermal growth factor receptor) a preskupení génu **ALK** (kináza anaplastického lymfómu, z angl. anaplastic lymphoma kinase), ktoré podporujú proliferáciu a prežitie nádoru a majú jasné terapeutické dôsledky [4, 5]. Testovanie týchto biomarkerov je štandardom starostlivosti a riadi voľbu systémovej liečby [6].

Prognóza pacientov s NSCLC úzko súvisí so štádiom ochorenia podľa TNM klasifikácie (z angl. tumor-node-metastasis classification). Nádory sa klasifikujú na základe veľkosti a charakteristík primárneho nádoru (z angl. tumor, **T**), rozsahu metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách (z angl. node, **N**) a prítomnosti alebo neprítomnosti vzdialených metastáz (z angl. Metastasis, **M**). Kritériá zaradenia do štádií NSCLC podľa TNM klasifikácie sú jasne definované a umožňujú presné určenie štádia ochorenia (Tabuľka 2). Resekovateľnosť nádoru nie je jednoznačne definovaná, medzi resekovateľné môžu patriť nádory v štádiu IA – IIIA [3, 7].

Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie – 8. vydanie

Štádium	Skratka TNM	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.

IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3 – 4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4 – 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIB	T1-2N1M0 alebo T3N0M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5 – 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0 alebo T3N1M0 alebo T4N0-1M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5 – 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIB	T1-2N3M0 alebo T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz.
IVA	TnNnM1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník.
IVB	TnNnM1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [8]

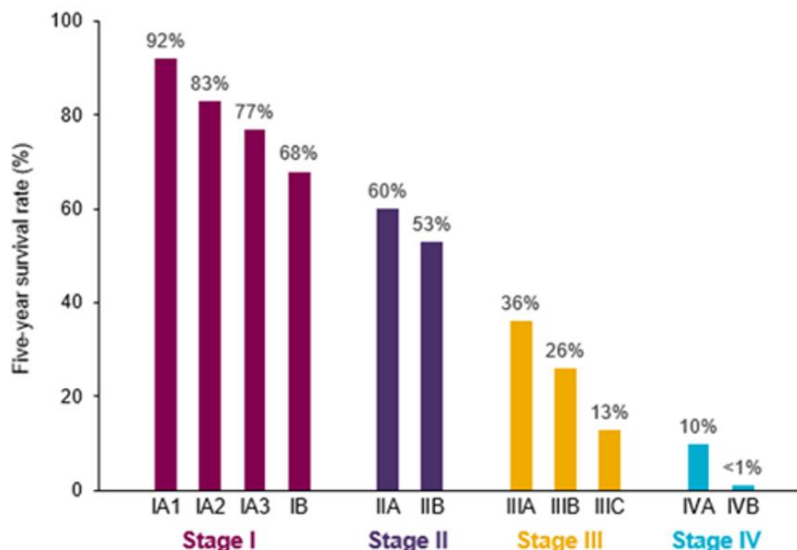
### Rizikové faktory ochorenia

Fajčenie je príčinou 85 – 90 % všetkých zhubných nádorov pľúc. Fajčiari majú 10-krát vyššie riziko vzniku ochorenia ako celoživotní nefajčiari. Pri rovnakom fajčení je riziko vyššie u žien ako u mužov. Riziko stúpa s počtom denne vyfajčených cigariet a s počtom rokov trvania fajčenia. Po zanechaní fajčenia riziko postupne klesá, ale zostáva trvale zvýšené v porovnaní s celoživotnými nefajčiarimi. Rizikové je aj pasívne fajčenie. Nefajčiari žijúci v domácom prostredí s fajčiarom majú 30 % nárast rizika v porovnaní s nefajčiarom žijúcim s nefajčiarom. Okrem fajčenia sú rizikovými faktormi ovplyvňujúcimi vznik ochorenia aj rádioaktívny plyn radón, azbest, arzén, chróm, nikel a iné priemyselné karcinogény. Po resekcii je riziko druhého primárneho zhubného nádoru pľúc 1 – 2 % ročne. U žien sa častejšie vyskytuje adenokarcinóm. Celkové prežívanie žien je vyššie vo všetkých štádiách ochorenia [9].

### Závažnosť a symptómy

Väčšina pacientov má v čase diagnózy klinické príznaky. Klinické príznaky rozdeľujeme na miestne (kašeľ, bolesť hrudníka, dýchavičnosť, vykašliavanie krvi), príznaky z obštrukcie priedušky (bronchopneumónia, absces pľúc, bronchiektázia a z nich vyplývajúca zvýšená telesná teplota, produktívny kašeľ, pohrudnicový výpotok a úbytok hmotnosti), príznaky v dôsledku metastáz (syndróm hornej dutej žily, bolestivé zmeny kostí, zachrípnutie, neurologické prejavy) a paraneoplastické príznaky (slabosť, chudnutie, nechutenstvo, kožné, nervovo-svalové, kostrové, srdcovocievne, hematologické a ektopická produkcia hormónov – pri NSCLC je menej častá) [9].

Obrázok 1: Päťročná miera prežívania pacientov s rakovinou pľúc podľa klinického štádia (AJCC, 8. vydanie)



Zdroj: [1]

Obrázok 1 znázorňuje, že so zvyšujúcim sa štádiom rakoviny pľúc celkové prežívanie klesá. Údaje vychádzajú z klinického stanovenia štádia celej kohorty. Včasné štádiá I – II dosahujú približne 60 – 90 % 5-ročné prežívanie, kým štádiám III výrazne menej (30 – 40 %). Pri resekovateľných prípadoch a po R0 resekcii bývajú hodnoty 5-ročného prežívania vyššie, čo odráža rozdiel medzi klinickým a patologickým stanovením štádia [8].

## 3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania [1, 2]

Za hlavný zdroj používame klinický odporúčaný postup Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) pre včasný a lokálne pokročilý resekovateľný NSCLC (aktuálne vydanie 2024/2025).

Obrázok 2 sumarizuje rozhodovací uzol pred operáciou. U pacientov EGFR/ALK WT (t. j. bez zistenej mutácie EGFR alebo preskupení ALK; WT z angl. wild type = „bez zmeny“) vhodných na kombináciu CHT a inhibítora imunitných kontrolných bodov (z angl. immune checkpoint inhibitor, ICI) sa preferuje perioperačný postup: 3 – 4 cykly platinovej CHT v kombinácii s ICI, potom chirurgická resekcia a pokračovanie tou istou ICI v adjuvancii. Ak je kombinácia CHT s ICI nevhodná, postupuje sa primárnou operáciou a následnou adjuvanciou podľa nálezu. Po resekcii s negatívnym okrajom (R0) sa pooperačná rádioterapia (z angl. postoperative radiotherapy, PORT) neodporúča. Pri mikroskopicky pozitívnom okraji (R1) sa PORT zvažuje v rámci multidisciplinárneho tímu (z angl. multidisciplinary team, MDT).

Obrázok 2: Odporúčania ESMO v liečbe resektovateľného NSCLC (II – III štádium)

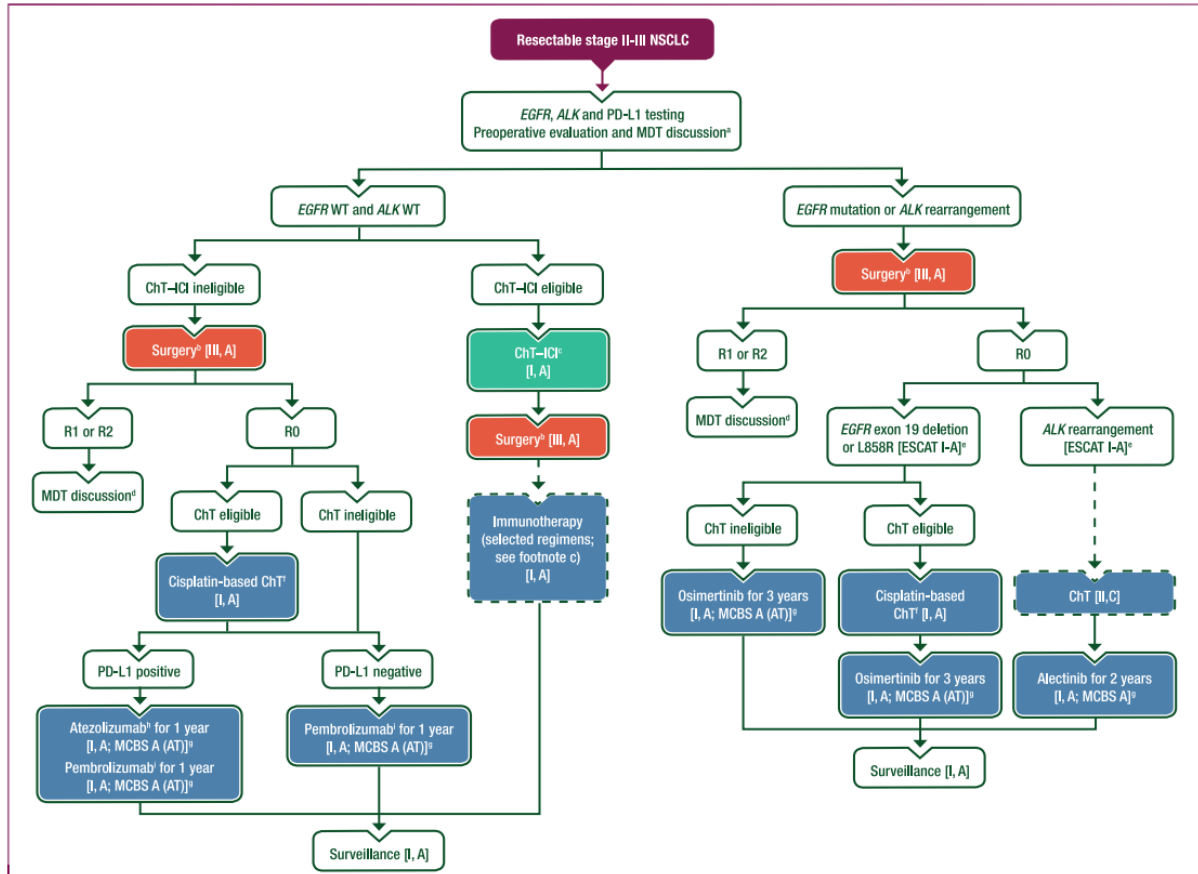


Figure 2. Management of resectable stage II-III NSCLC.

Purple: algorithm title; orange: surgery; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: non-systemic anticancer therapies or combination of treatment modalities; white: other aspects of management; dashed lines: optional branches, colour used as described in the categories above.

ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; MDT, multidisciplinary team; N, node; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1; PORT, post-operative radiotherapy; R0, no tumour at the margin; R1, microscopic tumour at the margin; R2, macroscopic tumour at the margin; RATS, robotic-assisted thoracoscopic surgery; SBRT, stereotactic body radiotherapy; TC, tumour cell; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery; WT, wild type.

<sup>a</sup>SBRT is recommended for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and elderly and/or frail patients [III, A] and can be recommended for subsets of patients with interstitial pulmonary fibrosis after multidisciplinary consultation and shared decision making with the patient [III, B]. For patients with N2 disease, resectability and selection for neoadjuvant or perioperative systemic therapy versus concurrent definitive CRT should be discussed for each individual patient by an experienced MDT [V, A].

<sup>b</sup>Anatomical resection is preferred over wedge resection [I, A]; three mediastinal and three hilar lymph node stations should be dissected [III, A]; VATS or RATS is recommended for stage II tumours [I, A]; minimally invasive approaches may be considered for resectable stage III tumours, according to the surgeon's experience [V, C].

<sup>c</sup>Options: neoadjuvant nivolumab—ChT [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT); FDA approved, EMA approved for PD-L1 TC  $\geq 1\%$ ]; neoadjuvant pembrolizumab—ChT followed by adjuvant pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)]; neoadjuvant durvalumab—ChT followed by adjuvant durvalumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)]; neoadjuvant nivolumab—ChT followed by adjuvant nivolumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT); FDA approved, EMA approved for PD-L1 TC  $\geq 1\%$ ]; neoadjuvant tislelizumab—ChT followed by adjuvant tislelizumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT); EMA approved, not FDA approved].

<sup>d</sup>In R1 and R2 resections, an MDT discussion is indicated for consideration of re-resection or incorporation of adjuvant ChT, PORT or definitive CRT.

<sup>e</sup>ESCAT scores apply to alterations from genomic-driven analyses only. These scores have been defined by the authors, assisted if needed by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.<sup>112</sup>

<sup>f</sup>Carboplatin-based regimens can be recommended for patients who are not eligible for cisplatin (e.g. renal, neurological or other contraindication) [II, B].

<sup>g</sup>ESMO-MCBS v2.0<sup>113</sup> was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>h</sup>FDA approved for tumours with PD-L1 TC  $\geq 1\%$ , EMA approved for tumours with PD-L1 TC  $\geq 50\%$ .

<sup>i</sup>EMA and FDA approved after platinum-based ChT.

Zdroj: [2]

Tabuľka 3 zhrňa kľúčové body ESMO pre neoadjuvantnú a adjuvantnú liečbu u resektovateľného NSCLC bez EGFR/ALK mutácie. Neoadjuvantne alebo perioperačne sa odporúča platínová dvojkombinácia v kombinácii s ICI, s následnou resekciou a adjuvantnou ICI podľa dostupnosti. Po R0 resekcii sa ako štandard podáva adjuvantná platínová ChT v 3 – 4 cykloch, preferenčne cisplatina, karboplatina ako alternatíva. Po ukončení platiny sa zvažuje ročná adjuvantná imunoterapia v presne definovaných podskupinách v závislosti od PD-L1 statusu. Cieľené adjuvancie (osimertinib, alectinib) sa týkajú len biomarkerovo pozitívnych populácií a netýkajú sa EGFR/ALK WT.

Tabuľka 3: Odporúčania ESMO v liečbe resekovateľného NSCLC (II – III štádium) bez EGFR a ALK

	Odporúčaná terapia	Dôkaz
<b>Neoadjuvantná liečba</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>U resekovateľného NSCLC štádia II – III bez EGFR/ALK sa odporúča neoadjuvantná alebo perioperačná CHT, ktorá pozostáva z 3 – 4 cyklov, v kombinácii s ICI, následná chirurgická resekcia a adjuvantná liečba monoterapiou ICI.</li> <li>Odporúčané schémy: <ul style="list-style-type: none"> <li>neoadjuvantne nivolumab + CHT;</li> <li>pembrolizumab + CHT → adjuvantný pembrolizumab;</li> <li>neoadjuvantne DUR + CHT → adjuvantný DUR;</li> <li>voliteľne neoadjuvantne tislelizumab + CHT → adjuvantný tislelizumab podľa lokálnej dostupnosti.</li> </ul> </li> <li>Ak CHT–ICI nie je vhodná, postupuje sa primárnou operáciou a adjuvanciou.</li> </ul>	I, A  I, A
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienti s resekovateľným NSCLC v štádiu IIB a III by mali dostať adjuvantnú CHT.</li> <li>Adjuvantnú CHT možno zvážiť u pacientov s NSCLC po kompletnej resekcii v štádiu IB a IIA s negatívnymi uzlinami a primárnym nádorom &gt; 4 cm.</li> </ul> <p>Pri tomto rozhodnutí prijatom v multidisciplinárnej nádorovej komisii je potrebné zvážiť už existujúce komorbidity, čas od operácie a pooperačnú rekonvalescenciu.</p>	I, A
<b>Adjuvantná liečba</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pri adjuvantnej CHT je uprednostňovaná liečba na báze cisplatiny. V randomizovaných štúdiách bola skúmaná kumulatívna dávka cisplatiny do 300 mg/m<sup>2</sup>, podávaná v 3 až 4 cykloch.</li> </ul> <p>Ak podávanie cisplatiny nie je možné, karboplatina je prijateľnou alternatívou.</p>	I, A
	<p>Najčastejšie používaný režim je cisplatina + vinorelbín; alternatívne cisplatina + gemcitabín / docetaxel alebo cisplatina + pemetrexed (pri neskvamóznom karcinóme).</p>	II, B
	<p>Karboplatina v kombinácii s paklitaxelom je potenciálnou možnosťou liečby u pacientov s T2bN0 štádiu IIA s resekovateľným primárnym nádorom veľkosti &gt; 4 cm.</p>	II, B
	<p>Po ukončení platinovej CHT sa má zvážiť ročná adjuvantná imunoterapia v definovaných podskupinách.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab je odporúčaný u štádií II–IIIA s expresiou PD-L1 ≥ 1 %.</li> <li>Pembrolizumab je odporúčaný u štádií IB II–IIIA nezávisle od PD-L1.</li> </ul>	I, A
<b>Pooperačná radiačná terapia (PORT)</b>	<p>Po úplnej resekcii s negatívnymi okrajmi (R0) sa PORT neodporúča.</p>	I, D
	<p>V prípade resekcii R1 (pozitívny resečný okraj, hrudná stena) by sa mala zvážiť PORT.</p>	III, C

Zdroj: [2]

Po dokončení kuratívnej liečby sa vykonáva aktívne sledovanie. Kontroly každých 6 mesiacov počas 2 rokov, potom raz ročne do 5 rokov. Ak má pacient vyššie riziko návratu ochorenia (recidívy) podľa rozhodnutia MDT (napr. pokročilejšie štádium, postihnuté uzliny, pozitívny resečný okraj R1), robí sa počítačová tomografia (z angl. computed tomography, CT) každé 3–6 mesiacov počas prvých 3 rokov. Pozitronová emisná tomografia s 18F-fluórdeoxyglukózou (z angl. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) selektívne pri podozrení na recidívu.

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa držiteľa registrácie (DR) sa slovenská prax pri resekovateľnom NSCLC riadi odporúčaniami ESMO a „Modrou knihou“ Českej onkologickej spoločnosti (ČOS), ktorá slúži ako doplnkový regionálny zdroj. Pre danú populáciu nie je dostupný slovenský štandardný diagnosticko-terapeutický postup (ŠDTP). Komplexné sekvenovanie novej generácie (z angl. next-generation sequencing, NGS) nie je plošným štandardom a testovanie sa koordinuje v rámci multidisciplinárneho tímu komplexného onkologického centra (MDT KOC). V skorých štádiách pacienti často postupujú od pneumológa priamo k hrudnému chirurgovi a onkologická konzultácia na tejto ceste nemusí prebehnúť, čo DR uvádza ako bežnú realitu [1].

V neoadjuvantnej a perioperačnej fáze sa používajú platinové dvojkombinácie s preferenciou cisplatiny. Karboplatina sa volí pri kontraindikácii alebo horšej tolerancii cisplatiny. Podľa prieskumu DR stanovísk slovenských odborníkov oslovených DR (27.2.2025) sa perioperačná chemo-imunoterapia s DUR považuje za vhodnú pre resekovateľný NSCLC bez mutácie EGFR a bez preskupení ALK. Jej širšie využitie je však limitované absenciou štandardnej úhrady v SR [10].

Perioperačné ICI (DUR, pembrolizumab, nivolumab) nie sú štandardne hrazené, takže sa podmienka PD-L1 neuplatňuje, prípadne iba v režime výnimiek. Podmienka PD-L1 platí len pre adjuvantný atezolizumab po resekcii a platinovej CHT a vyžaduje expresiu PD-L1 aspoň 50 % na nádorových bunkách pri EGFR/ALK WT [11]. V adjuvantnej fáze sa ako štandard podáva cisplatinová dvojkombinácia. Pri nevhodnosti cisplatiny sa používa karboplatina. Adjuvantná imunoterapia je v praxi zastúpená najmä atezolizumabom po platine u pacientov bez EGFR/ALK s expresiou PD-L1  $\geq$  50 % podľa zoznamu indikačných obmedzení [11].

Hlavné odchýlky od medzinárodných odporúčaní vyplývajú z nedostupnosti niektorých liečebných možností, nejednotnej predoperačnej konzultácie a z úhradových obmedzení pre adjuvantnú a perioperačnú imunoterapiu.

Oslovení odborníci (časť 9) potvrdzujú, že rozhodovanie o neoadjuvantnej/perioperačnej liečbe prebieha v rámci MDT a má mu predchádzať včasné molekulárno-genetické vyšetrenie (EGFR, ALK, PD-L1 a podľa možností NGS). Zhodujú sa, že aktuálnym neoadjuvantným štandardom sú platinové dvojkombinácie a že neoadjuvantná imunoterapia nie je v SR bežne dostupná. V adjuvancii odborníci uvádzajú CHT s prípadne následnou liečbou imunoterapiou atezolizumabom. O adjuvancii rozhoduje onkológ po operácii na základe výsledkov (histológia, genetika).

### 3.3. Opis intervencie (B0001) [1, 12]

Durvalumab (IMFINZI) (ďalej už len DUR) je humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1 $\kappa$  proti PD-L1, ktorá blokuje väzbu PD-L1 na PD-1/CD80 a má obnovovať protinádorovú T-bunkovú odpoveď.

Držiteľ registrácie žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku IMFINZI, koncentrát na infúzny roztok 50 mg/ml (liekovky 120 mg/2,4 ml a 500 mg/10 ml), určeného na intravenózne podanie. Dávkovanie je fixné 1500 mg na podanie. V perioperačnom režime sa neoadjuvantne podáva DUR 1500 mg každé 3 týždne (Q3W) v kombinácii s platinovou CHT počas 4 cyklov. Po chirurgickej resekcii nasleduje adjuvantná monoterapia DUR 1500 mg každé 4 týždne (Q4W) do najviac 12 cyklov alebo do recidívy, resp. do neprijateľnej toxicity. Perioperačný režim je určený pre EGFR/ALK negatívnych pacientov, pričom stav PD-L1 nie je podmienkou.

### 3.4. Registrácia technológie (A0020) [12]

Liečivo nemá v hodnotenej indikácii orphan status, nie je ATMP a nemá podmienenú registráciu.

#### Presné znenie hodnotenej indikácie podľa SPC (časť 4.1):

*„IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje IMFINZI v monoterapii ako adjuvantná liečba, je indikované dospelým na liečbu resekovateľného NSCLC s vysokým rizikom recidívy a bez EGFR mutácií alebo ALK preskupení.“*

### 3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [1]

Intervencia v hodnotenej perioperačnej indikácii nie je na Slovensku kategorizovaná, v minulosti sme žiadosť v tejto indikácii nehodnotili a DR o ňu doteraz nežiadal. DUR je v SR kategorizovaný v inej, nesúvisiacej indikácii po dokončenej konkomitantnej CHT bez progresie u neresekovateľného lokálne pokročilého NSCLC s expresiou PD-L1  $\geq$  1 %. Perioperačné použitie DUR sa v súčasnosti podľa DR cez §88 zákona č. 363/2011 Z. z. využíva len výnimočne, nie rutinne. Centrálné obstarávanie pre hodnotenú intervenciu a indikáciu nie je zavedené. Pri kategorizovaných indikáciách (v čase hodnotenia je SR zatiaľ kategorizovaná 1 indikácia) sú neverejné podmienky úhrady pre DUR (za balenia 120 mg a 500 mg) dohodnuté v Zmluve o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA).

### 3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [1, 11]

Predmetom žiadosti DR je **doplnenie indikačného obmedzenia**.

DR žiada úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) 1 744,97 € za balenie IMFINZI 50 mg/ml 1x10 ml/500 mg. Požadovaná ÚZP sa rovná ÚZP v ZKL v čase podania žiadosti (jún, 2025), **DR nenavrhuje neverejnú zľavu**. Podľa platného ZKL

(marec, 2026) je ÚZP 1 743,79 €. Konečná cena (maximálna cena lieku vo verejnej lekárni) je 1 936,52 €. Ide o cenu lieku v lekárni, z ktorej sa počíta patientsky doplatok ako rozdiel medzi konečnou cenou a ÚZP. Patientsky doplatok (DOP) je 192,73 €, **teda navrhovaná úhrada je čiastočná.**

**DR navrhuje rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) lieku IMFINZI nasledovne:**

*Hradená liečba sa môže indikovať:*

- d) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba, dospelým na liečbu resekovateľného NSCLC s vysokým rizikom recidívy a bez EGFR mutácií alebo ALK preskupení.**

*Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.*

Navrhované preskripčné obmedzenie (PO): ONK – onkológ (ostáva nezmenené).

Navrhované IO je v súlade so znením v SPC.

NIHO navrhované zmeny v indikačnom obmedzení:

**Odporúčame zvážiť úpravu IO na nasledovné znenie** (odporúčané doplnenie je vyznačené **tučným** písmom):

*Hradená liečba sa môže indikovať:*

- d) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny ako neoadjuvantná liečba, po ktorej nasleduje durvalumab v monoterapii ako adjuvantná liečba, dospelým na liečbu resekovateľného NSCLC s vysokým rizikom recidívy a bez EGFR mutácií alebo ALK preskupení.**

**Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG PS škále ako skóre 0 – 1.**

Odôvodnenie:

V kľúčovej štúdií AEGEAN boli zaradení iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0–1. Pre pacientov s ECOG  $\geq 2$  preto nie je k dispozícii priamy dôkaz o účinnosti a bezpečnosti v tejto perioperačnej stratégii (časť 4.5.1).

### 3.7. Relevantné komparátory (B0001) [1,2]

DR uvádza ako jediný komparátor **neoadjuvantnú CHT** podávanú pred operáciou v rámci MDT rozhodovania, teda v tom istom rozhodovacom uzle ako perioperačný DUR. Adjuvantné postupy po operácii nepovažuje za primerané komparátory, keďže ide o iný rozhodovací uzol a neexistuje priame ani metodicky robustné nepriame porovnanie s perioperačným DUR. Iné neoadjuvantné/perioperačné liečebné možnosti nezaradil, keďže v SR štandardne nie sú hradené. Neoadjuvantná CHT je špecifikovaná podľa histológie a preferencie cisplatiny:

- **Neskvamózný:** cisplatina + pemetrexed Q3W  $\times$  3–4 cykly; alternatívne cisplatina + gemcitabín/docetaxel; pri nevhodnosti cisplatiny karboplatina + pemetrexed.
- **Skvamózný:** cisplatina + gemcitabín alebo cisplatina + docetaxel Q3W  $\times$  3–4 cykly; pri nevhodnosti cisplatiny karboplatina + paklitaxel.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

NIHO považuje za relevantný komparátor neoadjuvantnú CHT na báze platiny pred resekciami, keďže zodpovedá rozhodovaciemu uzlu a praxi v SR. Výber komparátora je v súlade s návrhom DR. Odborníci vo vstupoch popísali absenciu hradených neo/perioperačných liečob s imunoterapiou a uviedli neoadjuvantnú CHT ako možnosť liečby v klinickej praxi.

### 3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory [1,2]

**NIHO nepovažuje za relevantné tieto postupy**, keďže nezodpovedajú rozhodovaciemu uzlu, nie sú v SR štandardne hradené, a/alebo majú zanedbateľné zastúpenie v praxi:

- **Neoadjuvantná/perioperačná imunoterapia iná než DUR** (napr. nivolumab + CHT, pembrolizumab + CHT): v SR nie je štandardne hradená, neidentifikovali sme informácie naznačujúce relevantné zastúpenie

v klinickej praxi. Nedostupnosť neo/perioperačných imunoterapeutických režimov potvrdili aj klinickí odborníci v poskytnutých vstupoch.

- **Perioperačná CHT bez imunoterapie** (neoadjuvantná + adjuvantná CHT): nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže v hodnotenom rozhodovacom uzle a podľa poskytnutých klinických vstupov nie je v SR štandardne používaná ako jednotná perioperačná stratégia. Primárnym rozhodnutím pred resekciou je podanie neoadjuvantnej systémovej liečby (s následnou operáciou) a následná adjuvantná liečba je následne individualizovaná podľa výsledkov operácie, patologického nálezu a tolerancie liečby.
- **Adjuvantné postupy po primárnej operácii** (napr. adjuvantný atezolizumab): patria do iného rozhodovacieho uzla a líšia sa od perioperačnej stratégie rozhodovanej pred resekciou. Rozhodnutie o neoadjuvantnej alebo perioperačnej liečbe nastáva pred operáciou, pričom rozhodnutie o adjuvantnej liečbe nastáva po operácii na základe jej výsledkov, čo potvrdili aj klinickí odborníci v poskytnutých vstupoch (časť 9). Nepovažujeme ich preto za vhodné komparátory.
  - patrí sem:
    - adjuvantná CHT na báze platiny,
    - adjuvantná imunoterapia (na SR reprezentovaná atezolizumabom, vzhľadom na jeho štandardnú úhradu).
- **„Sledovanie po operácii“ bez systémovej liečby**: podľa ESMO je to režim následných kontrol po kuratívnej liečbe a neslúži ako alternatívny komparátor k perioperačnej stratégii v resektabilných štádiách IIA–IIIB. Pozorovanie bez liečby je akceptovateľné len pri veľmi skorých/preinvazívnych léziách, teda mimo hodnotenej populácie, ktorá má vysoké riziko recidívy.
- **Chemorádioterapia/rádioterapia v neoadjuvancii** pre resektčnú populáciu: nie je podľa odporúčaní ESMO štandardná možnosť pri resektabilných štádiách II–III. Pri postihnutí uzlín kategórie N2 podľa TNM má MDT rozhodovať medzi resekciou a (peri)operačnou systémovou liečbou a definitívnou konkomitantnou chemorádioterapiou (z angl. concurrent chemoradiotherapy, CRT). CRT je štandard pri neresekovateľnom štádiu III. Rádioterapia (z angl. radiotherapy, RT) samostatne v neoadjuvancii pre resektčnú populáciu nie je preferovaná. Z pohľadu oslovených odborníkov sa CRT/RT v neoadjuvancii pre resektabilnú populáciu v tomto rozhodovacom uzle nepovažuje za porovnávací štandard.
- **Cielené terapie viazané na iné biomarkery**: ESMO odporúča adjuvantný osimertinib výhradne pre resekovaný EGFR-mutovaný IB–IIIA a adjuvantný alektinib pre ALK-pozitívny II–IIIA. Nejde teda o možnosti pre populáciu EGFR/ALK WT, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.

## 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

Zahrnuté boli randomizované kontrolované klinické štúdie (RCT, z angl. randomized controlled trials), ktoré spĺňali kritériá definované v PICOS. Relevantná je jedna štúdia: **AEGEAN** (Tabuľka 4). DR predložil aj nepriame porovnania založené na štúdiách CheckMate 816 (nivolumab + CHT; neoadjuvantne) a KEYNOTE-671 (pembrolizumab + CHT; neoadjuvantne a po resekcii adjuvantný pembrolizumab). Keďže tieto režimy nie sú v SR k dátumu hodnotenia štandardne hradené a nie sú považované za komparátory, uvádzame ich len pre úplnosť a bližšie ich v hodnotení nereportujeme. V rámci dokumentácie k nepriamym porovnaniam DR predložil tiež neverejné výsledky sieťovej metaanalýzy (z angl. network meta-analysis, NMA) porovnávajúcej perioperačný DUR s neoadjuvantnou CHT pre mITT. Výsledky tejto NMA v časti klinickej účinnosti samostatne nereportujeme, keďže sú dostupné výsledky priameho porovnania z randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie AEGAN.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03800134	AEGEAN (D9106C00001)	Periop. DUR + platinová neoadj. CHT → po resekcii adj. DUR	PLA + platinová neoadj. CHT → po resekcii adj. PLA	802 ITT (740 mITT) 366 / 374 DUR / PLA	Aktívna*

DUR – durvalumab, CHT – chemoterapia, PLA – placebo, ITT (z angl. intention-to-treat) – všetci randomizovaní pacienti analyzovaní podľa priradeného ramena, mITT (z angl. modified intention-to-treat) – ITT s vylúčením pacientov s EGFR alebo ALK; \*predpokladaný dátum ukončenia štúdie: 09/2028

Zdroj: [13]

#### 4.1.1 Základná charakteristika [12, 13]

##### Štúdia AEGEAN

AEGEAN je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy III. Hodnotila účinnosť DUR v kombinácii s CHT na báze platiny ako neoadjuvantnú liečbu. Po operácii liečba pokračovala monoterapiou DUR u pacientov s resekovateľným NSCLC.

Do štúdie AEGEAN bolo v pomere **1:1 randomizovaných 802 pacientov** na perioperačný DUR (rameno 1) alebo placebo (rameno 2) v kombinácii s neoadjuvantnou CHT s adjuvantnou liečbou v monoterapii po operácii. **Kríženie medzi ramenami nebolo povolené.**

- **Rameno 1:** IMFINZI 1 500 mg + CHT každé 3 týždne do 4 cyklov pred operáciou, potom IMFINZI 1500 mg každé 4 týždne do 12 cyklov po operácii.
- **Rameno 2:** Placebo + CHT každé 3 týždne do 4 cyklov pred operáciou, potom placebo každé 4 týždne do 12 cyklov po operácii.

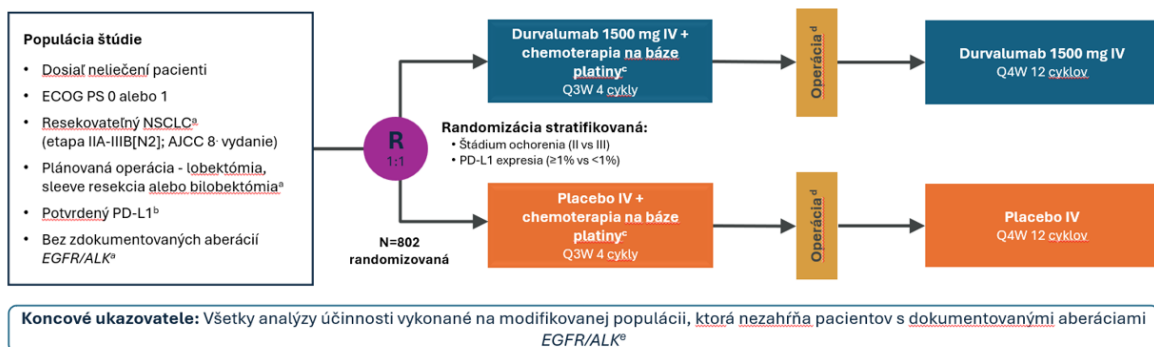
V oboch ramenách sa režim CHT volil podľa histológie nádoru (voľba lekára):

- **Skvamózny NSCLC**
  - **Karboplatina + paklitaxel:** karboplatina AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie, z angl. area under the curve) 6 a paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu, 4 cykly.
  - **Cisplatina + gemcitabín:** cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu, 4 cykly, a gemcitabín 1 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. v 1. a 8. deň každého 3-týždňového cyklu, 4 cykly.
- **Neskvamózny NSCLC**
  - **Pemetrexed + cisplatina:** pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> a cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu, 4 cykly.
  - **Pemetrexed + karboplatina:** pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> a karboplatina AUC 5 i.v. v 1. deň každého 3-týždňového cyklu, 4 cykly.

Pri zlej tolerancii cisplatiny mohli pacienti kedykoľvek prejsť na karboplatinu. U pacientov s komorbiditami alebo s nemožnosťou tolerovať cisplatinu bolo možné podať karboplatinu AUC 5 už od 1. cyklu podľa uváženia skúšajúceho.

Operácia mala prebehnúť najneskôr do 40 dní od poslednej dávky neoadjuvantnej liečby. Adjuvantná liečba sa mala začať čo najskôr, najneskôr do 10 týždňov po operácii alebo do 3 týždňov po ukončení PORT. PORT bola povolená, ak bola indikovaná, a mala sa začať do 8 týždňov po operácii podľa miestnych odporúčaní. Na podanie adjuvantného DUR alebo PLA bol potrebný resekčný okraj R0 alebo R1. Pred začiatkom adjuvantnej liečby muselo byť vykonané pooperačné kontrolné CT/MRI (magnetická rezonancia, z angl. magnetic resonance imaging, MRI).

Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie AEGEAN



**Primárne:**

- pCR potvrdená v **centrálnom** laboratóriu (podľa IASLC 2020)
- EFS podľa BICR (podľa RECIST v1.1)

**Kľúčové sekundárne:**

- MPR potvrdená centrálnym laboratóriom (podľa IASLC 2020)
- DFS podľa BICR (podľa RECIST v1.1)
- OS

<sup>a</sup>Protokol bol zmenený a doplnený v priebehu registrácie, aby sa z neho vylúčilo: 1. pacienti s nádorami klasifikovanými ako T4 z iného dôvodu, ako je veľkosť; 2. pacienti s plánovanou pneumonektómiou a 3. pacienti s dokumentovanými aberáciami EGFR/ALK; <sup>b</sup>Imunohistochemicky test Ventana SP35; <sup>c</sup>Výber chemoterapeutického režimu na základe histológie a podľa uváženia investigátora. Pri registrácii NSCLC: cisplatina + pemetrexed alebo karboplatina + pemetrexed; U skvamózneho NSCLC: karboplatina + paklitaxel alebo cisplatina + gemcitabín (alebo karboplatina + gemcitabín u pacientov, ktorí majú komorbidity alebo ktorí nie sú schopní tolerovať cisplatinu - podľa rozhodnutia investigátora); \*PORT bol povolený, ak to bolo indikované podľa miestnych odporúčaní; <sup>d</sup>Všetky prezomené analýzy boli vykonané na populácii mITT, ktorá zahŕňala všetkých randomizovaných pacientov, ktorí nemali zdokumentované aberácie EGFR/ALK; <sup>e</sup>ACCO = American Joint Committee on Cancer; ALK = anaplastická lymfómová kinasá; BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; DFS = prežítie bez ochorenia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EFS = prežítie bez udalosti; EGFR = receptor epidermálneho rastového faktora; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; IV = intravenózne; mITT = modifikovaná populácia so zámernom lieč; MPR = major pathological response - významná patologická odpoveď; NSCLC = nemalobunkový karcinóm pľúc; OS = prežítie bez progresie; pCR = **patologická** kompletná odpoveď; PD-L1 = ligand programovanej bunkovej smrti 1; PORT = pooperačná rádioterapia; PS = výkonnostný stav; Q\*W = každé \* týždeň; RECIST v1.1 = kritéria hodnotenia odpovede v **solidných** nádoroch verzia 1.1.1.

Zdroj: [1]

Randomizácia bola stratifikovaná podľa štádia ochorenia (štádium II vs. štádium III) a podľa stavu expresie PD-L1 (TC < 1 % vs. TC ≥ 1 %).

Štúdia bola navrhnutá sponzorom **AstraZeneca**.

#### 4.1.2 Hodnotené ukazovatele [13]

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi v štúdií AEGAN boli **patologická kompletná odpoveď (pCR)** podľa zaslepeného centrálného patologického hodnotenia a **prežítie bez udalosti (EFS)** podľa zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR). **Celkové prežítie (OS)** bolo kľúčový sekundárny ukazovateľ.

**Ďalšími kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi** boli významná **patologická odpoveď (MPR)** a **prežítie bez ochorenia (DFS)**.

## Mortalita [14]

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

## Morbidita [14]

**EFS** (z angl. event-free survival) je prežívanie bez udalosti definované ako čas od randomizácie do prvej udalosti: recidíva/progresia podľa BICR (z angl. blinded independent central review) hodnotenej podľa RECIST 1.1 (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, verzia 1.1) alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny. Za udalosť sa ráta aj progresia znemožňujúca plánovanú operáciu.

**DFS** (z angl. disease-free survival) je prežívanie bez ochorenia u resektovaných pacientov definované ako čas od operácie do prvej recidívy podľa BICR/RECIST 1.1 alebo do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

**pCR** (z angl. pathological complete response) je patologická kompletná odpoveď definovaná ako absencia životaschopných nádorových buniek v resektáte primárneho tumoru aj v lymfatických uzlinách pri centrálnom patologickom hodnotení.

## Kvalita života [14]

**Kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL, z angl. health-related quality of life)** sa v AEGEAN merala nástrojmi **EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, PRO-CTCAE** a **PGIS**. Utility sa odhadujú z **EQ-5D-5L**.

- **EORTC QLQ-C30** je onkologický dotazník, ktorý tvorí 5 funkčných škál (fyzická, rola, emocionálna, kognitívna, sociálna), 3 symptómové škály (únava, bolesť, vracanie), 5 samostatných položiek (dyspnoe, nespavosť, strata chuti do jedla, obstipácia, hnačka), 1 položka k finančnému dopadu ochorenia a 2-položková škála globálneho zdravotného stavu/kvality života. Skóre sa počíta na škále 0 – 100. Vyššie skóre na funkčných a globálnej škále znamená lepší stav, kým na symptómových škálach znamená vyššiu záťaž symptómami.
- **EORTC QLQ-LC13** dopĺňa QLQ-C30 o pľúcne špecifické symptómy: kašeľ, hemoptýzu, dyspnoe, bolesti podľa lokality, bolesť v ústach, dysfágiu, periférnu neuropatiu, alopeciu a užívanie analgetík. Väčšina položiek je samostatných, dyspnoe tvorí viacpoložkovú škálu, ktorá sa používa len vtedy, ak sú zodpovedané všetky 3 položky (inak sa hodnotia jednotlivo). Skórovanie prebieha rovnako na škále 0–100. Vyššie skóre znamená závažnejšie príznaky.
- **PRO-CTCAE** je patientsky dotazník na hodnotenie tolerability z pohľadu pacienta. Zachytáva prítomnosť, frekvenciu, závažnosť a/alebo mieru obmedzenia bežných aktivít pri vybraných symptómoch za posledný týždeň.
- **PGIS** je jednopoložkové globálne hodnotenie, v ktorom pacient označí celkovú závažnosť príznakov na 6-bodovej škále: 1 = bez príznakov, ... , 6 = veľmi závažné.
- **EQ-5D-5L** je štandardizovaný dotazník kvality života, ktorý hodnotí päť domén (mobilitu, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresiu). Obsahuje aj vizuálno-analógovú škálu EQ-VAS s rozsahom 0–100. Výsledný päťciferný profil odpovedí sa prevádza na index utility (čím vyššia hodnota, tým lepší zdravotný stav).

V AEGEAN sa dáta o HRQoL zbierali elektronicky (ePRO – z angl. electronic Patient-Reported Outcome; elektronické vyplňovanie dotazníkov pacientom) pri návštevách v ambulancii. Pacienti vyplňali dotazníky pred lekárskymi úkonmi a pred diskusiou o výsledkoch, v súkromí a bez navádzania personálu. PRO-CTCAE sa podával len v krajinách s jazykovo validovanou verziou. Zber prebiehal podľa pevného harmonogramu, a to častejšie v neoadjuvancii, menej často v adjuvancii a s následnými kontrolami po ukončení liečby. Pre EQ-5D-5L sa do analýzy zaraďovala podmnožina mITT s dostupným východiskovým záznamom. Dodržiavanie bolo sledované ako miera dodržania vyplnení (z angl. compliance rate) a miera vyhodnotiteľnosti (z angl. evaluability rate).

### 4.1.3 Populácia

#### Inklúzne a exklúzne kritériá [13]

##### Do štúdie AEGEAN bolo zaradených 802 pacientov:

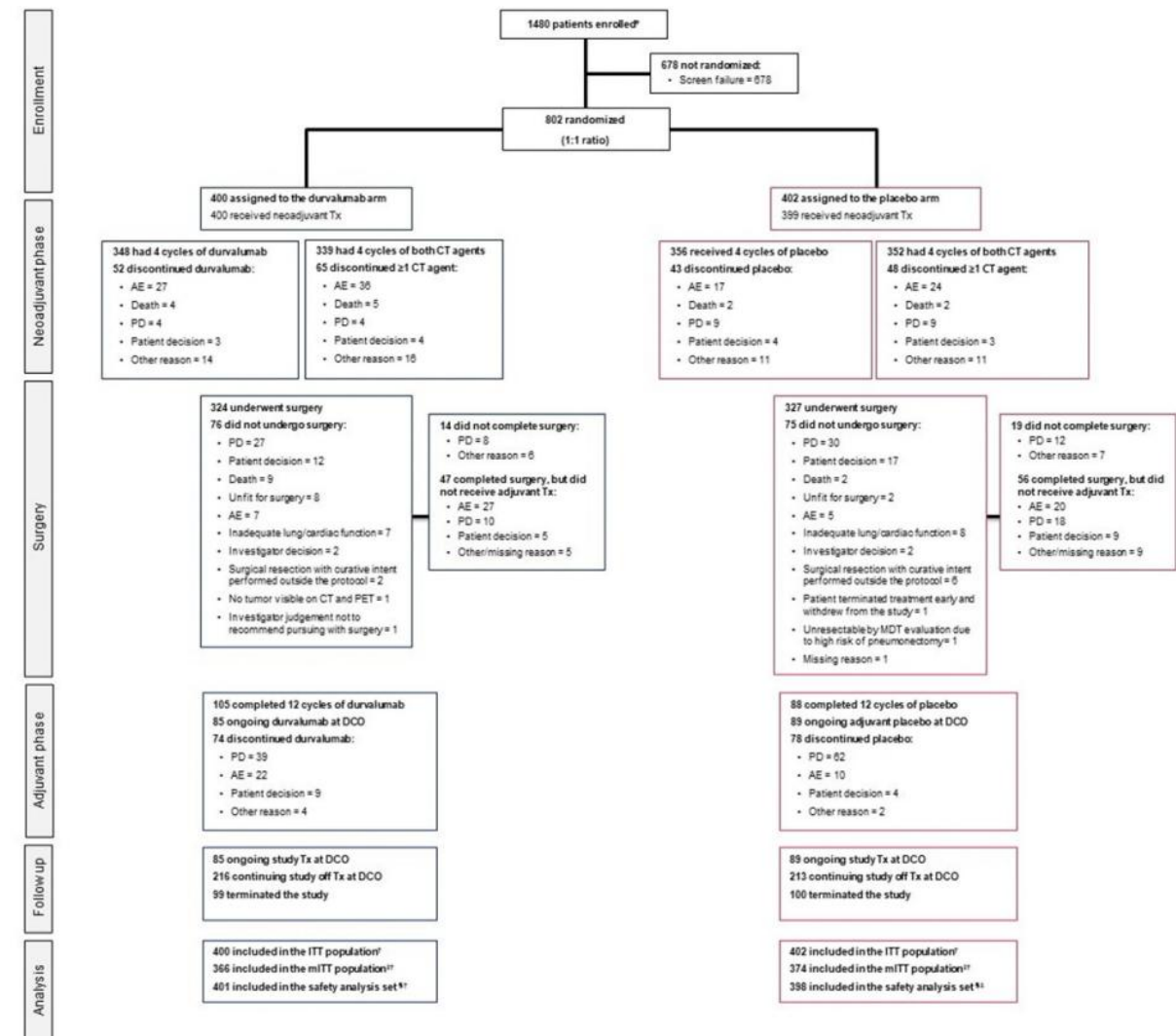
- vo veku minimálne 18 rokov,
- predtým neliečení so zdokumentovaným skvamóznym alebo neskvamóznym NSCLC,
- s histologicky alebo cytologicky dokumentovaným, resektabilným NSCLC (ochorenie v štádiu IIA až štádiu IIIB (štádium uzliny N2) podľa 8. vydania Manuálu pre stanovenie štádia rakoviny AJCC36),
- bez predchádzajúcej expozície imunitne sprostredkovej terapii,
- s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 alebo 1,
- s minimálne jednou cieľovou léziou podľa RECIST 1.1.,
- pred randomizáciou potvrdeným stavom expresie PD-L1 v nádore pomocou VENTANA PD-L1 (SP263) testu,
- s plánovanou chirurgickou liečbou – lobektómia, sleeve resekcia alebo bilobektómia
- s očakávanou dĺžkou života minimálne 12 týždňov (SPC lieku Imfinzi) [1].

##### Zo štúdie boli vylúčení pacienti:

- s predchádzajúcou expozíciou protilátkam proti PD-L1, PD-1 alebo cytotoxickému T-lymfocytovému antigénu 4,
- s aktívnym alebo predtým zdokumentovaným autoimunitným ochorením,
- s nekontrolovaným interkurentným ochorením,
- s imunosupresívnou liečbou v priebehu 14 dní pred prvou dávkou DUR,
- s plánovanou sublobárnou resekciami,
- s nádormi klasifikovanými ako T4 z akéhokoľvek iného dôvodu ako veľkosť nádoru (> 7 cm), ktorých plánovaným chirurgickým zákrokom pri náboře do štúdie bola pneumonektómia alebo ktorí mali zdokumentované,
- so známymi EGFR mutáciami alebo ALK preskupeniami [1].

Modifikovaná populácia pre analýzu účinnosti – mITT **vylučovala pacientov so známymi mutáciami EGFR alebo ALK preskupeniami.** Po zmene protokolu sa vyžadovalo lokálne testovanie ALK (ak nádor nebol skvamózny) a centrálné testovanie EGFR. Do štúdie bolo randomizovaných a liečených 51 pacientov s mutáciou EGFR a 11 pacientov s ALK preskupeniami. Títo pacienti však neboli zahrnutí do analýzy účinnosti mITT, preto nemožno vyvodovať robustné závery pre populácie s mutáciami EGFR alebo ALK preskupeniami [12]. Ako populáciu relevantnú pre toto hodnotenie považujeme populáciu mITT, nakoľko zodpovedá populácii podľa navrhovaného indikačného obmedzenia.

Obrázok 4: Zmeny počtu pacientov v priebehu štúdie AEGEAN



Zdroj: [15]

## Opis populácie

V štúdií AEGEAN bolo 802 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 do ramena perioperačného DUR + platinovej CHT (n=400) a ramena PLA + platinovej CHT (n=402), čo predstavuje populáciu ITT. Populácia mITT po vylúčení EGFR/ALK zahŕňala 740 pacientov (DUR 366; PLA 374). Východiskové demografické a klinické charakteristiky boli medzi ramenami vyvážené. Medián veku bol 65 rokov, väčšina pacientov boli muži, mala ECOG 0, bola fajčiarmi súčasnými alebo bývalými a >70 % malo štádium III a približne polovica N2 ochorenie. Zastúpenie skvamóznej a neskvamóznej histológie bolo približne rovnaké. PD-L1 <1 % malo ~33 % a karboplatina bola plánovaným neoadjuvaným platínoým liekom u približne 74 % pacientov. Základné charakteristiky mITT sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Charakteristika pacientov, zaradených do štúdie – modifikovaná populácia so zámerom liečiť (mITT)

**Table 1. Characteristics at Baseline and Planned Treatment, Modified Intention-to-Treat Population.\***

Characteristic†	Durvalumab Group (N=366)	Placebo Group (N=374)
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	65 (30–88)	65 (39–85)
≥75 yr — no. (%)	44 (12.0)	36 (9.6)
<b>Sex — no. (%)</b>		
Male	252 (68.9)	278 (74.3)
Female	114 (31.1)	96 (25.7)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)‡</b>		
0	251 (68.6)	255 (68.2)
1	115 (31.4)	119 (31.8)
<b>Race — no. (%)§</b>		
Asian	143 (39.1)	164 (43.9)
White	206 (56.3)	191 (51.1)
Other	17 (4.6)	19 (5.1)
<b>Ethnic group — no. (%)</b>		
Hispanic or Latino	63 (17.2)	56 (15.0)
Not Hispanic or Latino	303 (82.8)	318 (85.0)
<b>Geographic region — no. (%)</b>		
Asia	142 (38.8)	163 (43.6)
Europe	141 (38.5)	140 (37.4)
North America	43 (11.7)	43 (11.5)
South America	40 (10.9)	28 (7.5)
<b>Smoking status — no. (%)¶</b>		
Current	95 (26.0)	95 (25.4)
Former	220 (60.1)	223 (59.6)
Never	51 (13.9)	56 (15.0)
<b>Disease stage — no. (%)  </b>		
II	104 (28.4)	110 (29.4)
IIIA	173 (47.3)	165 (44.1)
IIIB	88 (24.0)	98 (26.2)
<b>TNM classification, primary tumor — no. (%)  </b>		
T1	44 (12.0)	43 (11.5)
T2	97 (26.5)	108 (28.9)
T3	128 (35.0)	129 (34.5)
T4	97 (26.5)	94 (25.1)
<b>TNM stage, regional lymph nodes — no. (%)  </b>		
N0	110 (30.1)	102 (27.3)
N1	75 (20.5)	87 (23.3)
N2	181 (49.5)	185 (49.5)
Single-station	141 (38.5)	132 (35.3)
Multistation	34 (9.3)	40 (10.7)

**Table 1. (Continued.)**

Characteristic†	Durvalumab Group (N=366)	Placebo Group (N=374)
<b>Histologic classification — no. (%)</b>		
Squamous	169 (46.2)	191 (51.1)
Nonsquamous	196 (53.6)	179 (47.9)
<b>PD-L1 expression — no. (%)</b>		
Tumor cell <1%	122 (33.3)	125 (33.4)
Tumor cell 1 to 49%	135 (36.9)	142 (38.0)
Tumor cell ≥50%	109 (29.8)	107 (28.6)
<b>Planned neoadjuvant platinum agent — no. (%)</b>		
Cisplatin	100 (27.3)	96 (25.7)
Carboplatin	266 (72.7)	278 (74.3)

\* The modified intention-to-treat population included all patients who had undergone randomization, excluding patients with documented *EGFR* or *ALK* alterations. PD-L1 denotes programmed cell death ligand 1, and TNM tumor–node–metastasis.  
† Characteristics for which there were missing or other responses were histologic classification (0.3% of the patients in the durvalumab group and 1.1% of those in the placebo group had other histologic classification), disease stage (0.3% in the durvalumab group had stage IV disease and 0.3% in the placebo group had stage III [not otherwise specified] disease, as reported on the electronic case-report form), and N2 lymph node station stage (1.6% in the durvalumab group and 3.5% in the placebo group had N2 disease with missing data on single-station vs. multistation classification).  
‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.  
§ Race was reported by the patients.  
¶ Patients with stage IIA disease to stage IIIB (N2 node stage) disease according to the eighth edition of the *AJCC Cancer Staging Manual* were enrolled.<sup>16</sup>  
|| All patients had disease that was classified as M0 except for one patient in the durvalumab group who had disease that was classified as M1 (not otherwise specified).

Zdroj: [16]

#### 4.1.4 Čas analýzy dát [13]

Nábor pacientov prebiehal od 2. januára 2019 do 19. apríla 2022. Primárne ukazovatele a plán analýz boli nastavené nasledovne: **pCR** mala jednu priebežnú a jednu finálnu analýzu, **EFS** dve priebežné analýzy (IA1, IA2) a finálnu analýzu. Prvá analýza pCR prebehla 14.1.2022 (≈ polovica mITT s približne 7 mesiacmi sledovania) a finálna pCR súbežne s **EFS IA1** k **10.11.2022** (≈32 % zrelosť EFS; medián sledovania ~11,7 mesiaca). Druhá priebežná analýza **EFS IA2** mala čas zberu dát do **10.05.2024** (medián sledovania ~25,9 mesiaca).

#### Konkrétne dátumy a zrelosť / čas sledovania:

- **pCR – IA:** 14.1.2022; **finálna:** 10.11.2022,
- **EFS – IA1:** 10.11.2022, ~31,9 % zrelosť, medián sledovania 11,7 mesiaca; **IA2:** 10.05.2024, medián sledovania 25,9 mesiaca,
- **plán: finálna EFS** pri ~50 % zrelosti podľa štatistického plánu; **DFS** a **OS** sa testujú viazane na úspešnosť EFS.

Plán predbežných analýz a finálnej analýzy primárnych ukazovateľov je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 6).

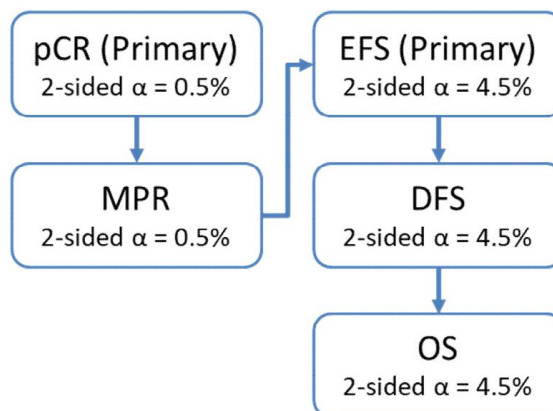
Obrázok 6: Plánovaná predbežná a finálna analýza pre primárne koncové ukazovatele

Endpoint	Timepoint	No. of patients (information fraction)
pCR	IA	N=400 (54%)
	Final	N=740 (100%)
Endpoint	Timepoint	Maturity of events (information fraction)
Event-free survival	IA1	~30% maturity (60%)
	IA2	~40% maturity (80%)
	Final	~50% maturity (100%)

Zdroj: [15]

V AEGEAN je formálne testovanie hypotéz nastavené hierarchicky (Obrázok 7): **najprv sa testuje EFS**. Až po preukázaní štatisticky významného výsledku v EFS je možné formálne testovať **DFS** a **OS**. Pri priebežných dátových analýzach sa výsledky pre DFS a OS uvádzajú iba opisne, napríklad **HR** (z angl. hazard ratio) a **KM krivky** (z angl. Kaplan–Meier), bez použitia alfa hodnoty a teda bez deklarovania štatistickej významnosti. Preto sú v **IA2 (10.5.2024)** dostupné priebežné odhady pre DFS a OS, ktoré slúžia len na orientačné posúdenie efektu do finálnej analýzy.

Obrázok 7: Hierarchia testovania ukazovateľov v štúdií AEGEAN



Zdroj: [15]

Štúdia pokračuje a očakáva sa ďalšie dozrievanie dát najmä pre **OS**. Aktualizácie budú postupovať podľa protokolu a SAP. **Odhadované ukončenie štúdie je 11. september 2028.**

Hodnotíme výsledky poslednej dostupnej analýzy k ukončeniu zberu dát (z angl. data cut-off, DCO) **10.5.2024**. Z nej čerpáme **EFS IA2** aj priebežné **DFS/OS** (jednotný, najnovší DCO). Starší DCO **10.11.2022** používame v prípade ukazovateľa pCR (finálna **analýza**).

## 4.2. Výsledky účinnosti

Nižšie reportujeme výsledky účinnosti zo štúdie AEGEAN v mITT populácii: **EFS** (IA1, DCO 10.11.2022; aktualizácia IA2, DCO 10.05.2024), **OS** (IA2, DCO 10.05.2024) a **pCR** (finálna analýza, DCO 10.11.2022). Doplnkovo uvádzame aj **interim DFS** (IA2, DCO 10.05.2024) hodnotené v resekcnej subpopulácii.

#### 4.2.1 Mortalita (D0001)

#### Celkové prežívanie (OS)

Obrazok 8: Výsledky účinnosti v čase druhej predbežnej analýzy z 10.5.2024

Endpoint	Durvalumab arm	Placebo arm	Treatment effect
EFS	n events/N (%): 124/366 (33.9)	n events/N (%): 165/374 (44.1)	HR (95% CI): 0.69 (0.55–0.88) <sup>b</sup>
	Median (95% CI), months: NR (42.3–NR) <sup>a</sup>	Median (95% CI), months: 30.0 (20.6–NR) <sup>a</sup>	
EFS (cisplatin subgroup)	n events/N (%): 28/100 (28.0)	n events/N (%): 42/96 (43.8)	HR (95% CI): 0.58 (0.35–0.93) <sup>c</sup>
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) <sup>a</sup>	Median (95% CI), months: 45.0 (13.9–NR) <sup>a</sup>	
EFS (carboplatin subgroup)	n events/N (%): 96/266 (36.1)	n events/N (%): 123/278 (44.2)	HR (95% CI): 0.75 (0.57–0.97) <sup>c</sup>
	Median (95% CI), months: NR (36.6–NR) <sup>a</sup>	Median (95% CI), months: 26.2 (20.6–NR) <sup>a</sup>	
DFS <sup>d</sup>	n events/N (%): 60/242 (24.8)	n events/N (%): 81/231 (35.1)	HR (95% CI): 0.66 (0.47–0.92) <sup>b</sup>
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) <sup>a</sup>	Median (95% CI), months: NR (41.5–NR) <sup>a</sup>	
OS	n events/N (%): 121/366 (33.1)	n events/N (%): 140/374 (37.4)	HR (95% CI): 0.89 (0.70–1.14) <sup>b</sup>
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) <sup>a</sup>	Median (95% CI), months: 53.2 (44.3–NR) <sup>a</sup>	
Lung cancer-specific survival <sup>e</sup>	n events/N (%): 80/366 (21.9)	n events/N (%): 117/374 (31.3)	HR (95% CI): 0.70 (0.52–0.93) <sup>b</sup>
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) <sup>a</sup>	Median (95% CI), months: NR (48.3–NR) <sup>a</sup>	
Maximum grade 3 or 4 all-causality AEs, n (%)	Overall period (n=401) <sup>f</sup> : 175 (43.6)	Overall period (n=398) <sup>f</sup> : 172 (43.2)	NA
	Adjuvant period (n=266) <sup>g</sup> : 41 (15.4)	Adjuvant period (n=254) <sup>g</sup> : 27 (10.6)	

Median EFS follow-up was 25.9 months (censored patients). <sup>a</sup>Kaplan–Meier method. <sup>b</sup>Stratified Cox proportional hazards model. <sup>c</sup>Unstratified Cox proportional hazards model. <sup>d</sup>Analyzed in patients in the mITT population who had tumor resection with R0/R1 margins and no evidence of disease in the first post-surgery scan. <sup>e</sup>Exploratory analysis including deaths reported to be related to 'disease under investigation' per investigator assessment. <sup>f</sup>First dose of study treatment until the earliest of: the last dose of study treatment or surgery + 90 days, date of the first dose of subsequent anti-cancer treatment, or the data cutoff date. <sup>g</sup>First dose of study treatment post-surgery until earliest of: last study treatment post-surgery + 90 days, date of first dose of subsequent anti-cancer treatment, or the data cutoff date. AEs, adverse events; BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; DCO, data cutoff; DFS, disease-free survival; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; IV, intravenous; mITT, modified intent-to-treat; MPR, major pathological response; NA, not applicable; NR, not reached; OS, overall survival; pCR, pathological complete response; PD-L1, programmed cell death-ligand 1; QXW, every X weeks; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

Zdroj: [17]

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

#### Patologická kompletná odpoveď (pCR)

Obrazok 9: Výsledky účinnosti v štúdií AEGEAN, DCO: 10.5.2024

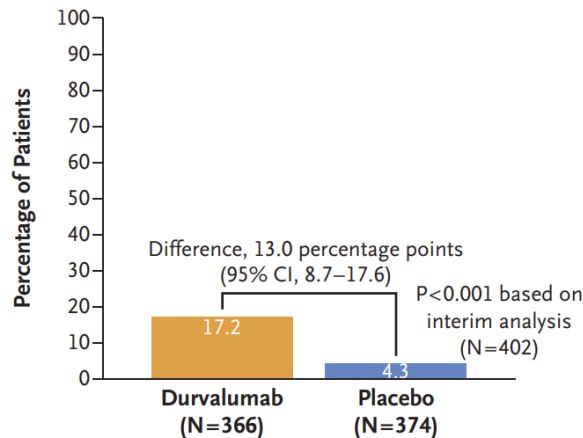
	IMFINZI + chemoterapia (N=366)	Placebo + chemoterapia (N=374)
<b>EFS<sup>a,c</sup></b>		
Počet udalostí, n (%)	124 (33.9)	165 (44.1)
Medián EFS (95 % IS) (mesiace)	NR (42.3; NR)	30 (20.6; NR)
Pomer rizika (95 % IS)	0.69 (0.55; 0.88)	
<b>pCR<sup>a,b,c</sup></b>		
Počet pacientov s odpoveďou	63	16
Miera odpovede, % (95 % IS)	17.21 (13.49; 21.48)	4.28 (2.46; 6.85)
Rozdiel v proporciách, % (95 % IS)	12.96 (8.67; 17.57)	

<sup>a</sup> Výsledky na základe aktualizovanej (vopred špecifikovanej) EFS analýzy (DCO: 10. mája 2024) a finálnej analýzy pCR (DCO: 10. novembra 2022).

Zdroj: [12]

Obrázok 10: Patologická kompletná odpoveď v mITT populácii, DCO: 10.11.2022

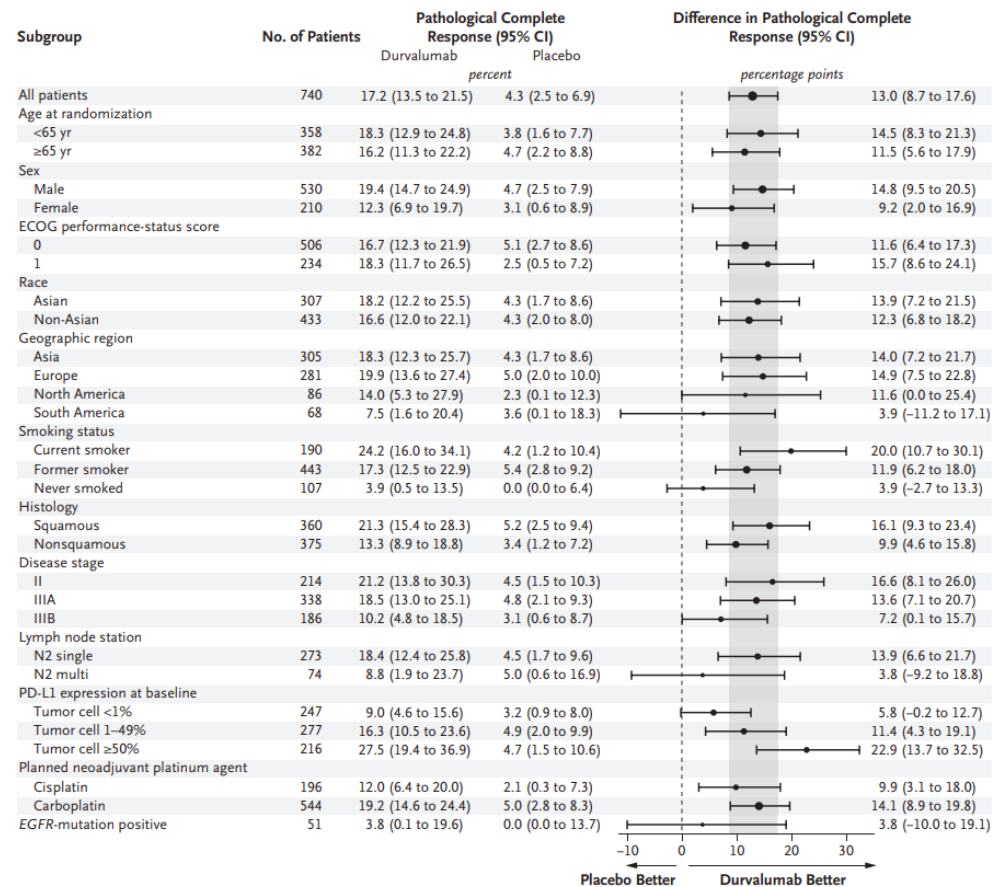
**A Pathological Complete Response**



Zdroj: [16]

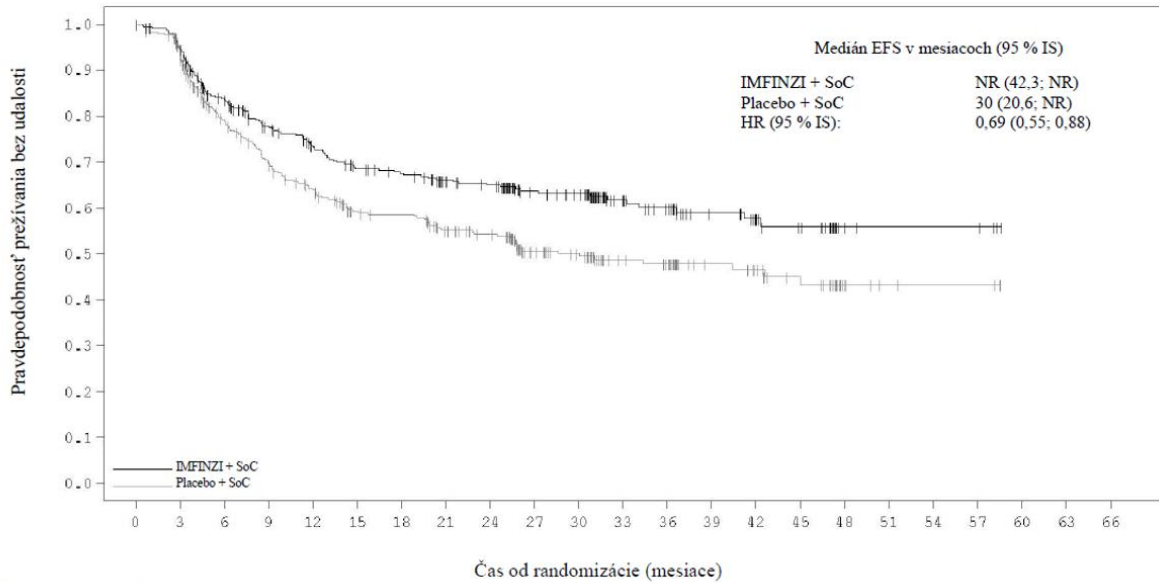
Obrázok 11: Analýza podskupín patologickej kompletnej odpovede v mITT populácii, DCO: 10.11.2022

**C Subgroup Analysis for Pathological Complete Response**



Zdroj: [16]

Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka aktualizovanej EFS analýzy (IA2), DCO: 10. mája 2024

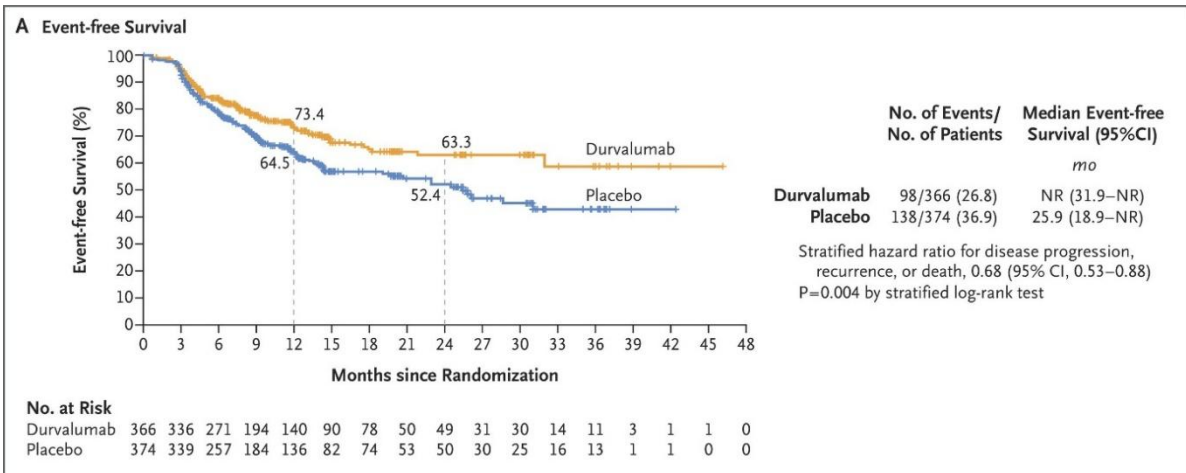


Počet pacientov v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66
IMFINZI + SoC	366	337	276	240	219	201	194	179	172	128	121	76	67	48	36	29	6	4	4	4	0	0	0
Placebo + SoC	374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2	0	0	0

Zdroj: [12]

Obrázok 13: Kaplanova-Meierova krivka prvej EFS analýzy (IA1), DCO: 10.11.2022

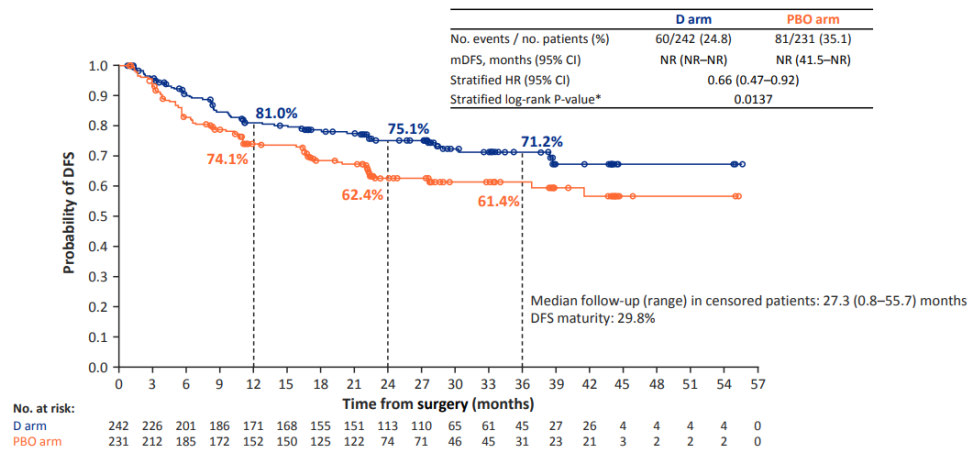


Zdroj: [16]

Obrázok 14: Kaplanova-Meierova krivka pre DFS v modifikovanej resekovanej subpopulácii (DCO 10.05.2024)

## DFS (modified resected subpopulation)

- Clinically meaningful DFS improvement favoring the durvalumab arm was observed



Zdroj: [18]

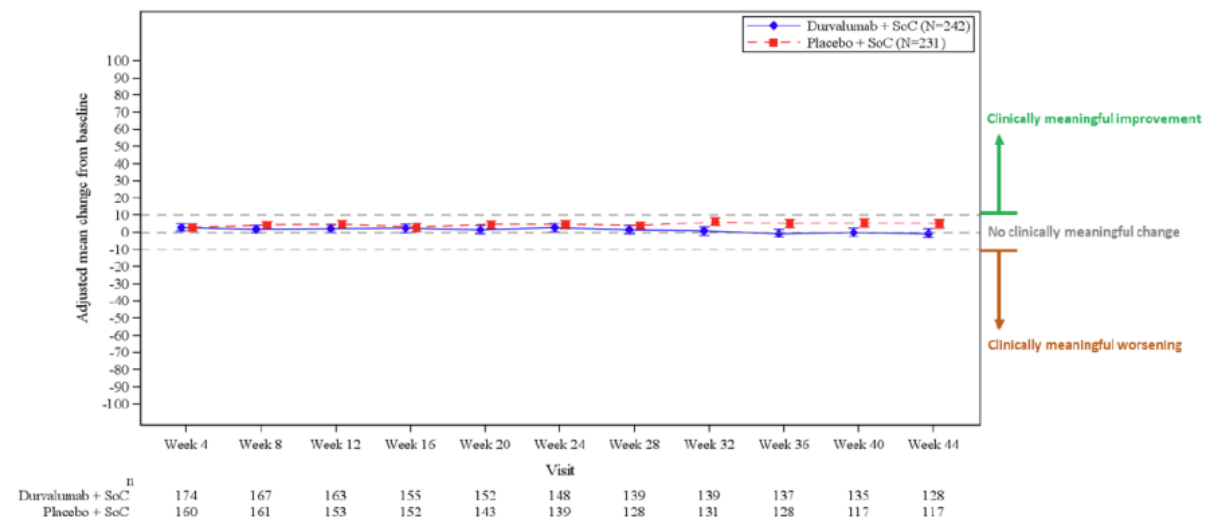
### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

DR nepredložil výsledky kvality života zo štúdie AEGEAN pre žiadny z dotazníkov uvedených v časti 4.1.2. V hodnotení reportujeme dostupné výsledky dotazníka EORTC QLQ-C30 z hodnotenia externej hodnotiacej skupiny (External assessment group, EAG) pre anglický NICE. Detailné údaje teda nie sú k dispozícii.

Obrázok 15 zobrazuje upravenú priemernú zmenu od počiatkovej hodnoty v skóre EORTC QLQ-C30 v resekčnej mITT populácii. Bodkované pásma  $\pm 10$  bodov označujú hranicu minimálne klinicky významnej zmeny podľa protokolu.

Obrázok 15: Výsledok analýzy kvality života v štúdií AEGEAN, dotazník EORTC QLQ-C30

**Figure 1.1: Adjusted mean change from adjuvant baseline in EORTC QLQ-C30 scores by MMRM analysis at AEGEAN IA2, resected mITT population**



Zdroj: [21]

### 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

#### Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť perioperačného DUR v kombinácii s platinovou ChT bola hodnotená na základe výsledkov klinickej štúdie AEGEAN, bližšie opísanej v podkapitole 4.2. Populáciou bezpečnostnej analýzy (bezpečnostná populácia, z angl. safety analysis set, SAS) tvorili všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali  $\geq 1$  dávku študijnej liečby.

Pri DCO 10.11.2022 tvorilo SAS 799/802 pacientov v rozdelení DUR n=401 a PLA n=398. Jeden pacient priradený do PLA omylom dostal v adjuvantnej fáze 1 cyklus DUR a pre bezpečnostnú analýzu je zaradený do ramena DUR [15]. Pri DCO 10.05.2024 (IA2) zostáva počet liečených 799, s rozdelením DUR n=400 a PLA n=399 [17].

Primárne reportujeme DCO 10.11.2022. Údaje z IA2 uvádzame tam, kde dopĺňajú alebo aktualizujú bezpečnostný profil.

#### Hodnotené ukazovatele [14]

V PICO boli uvedené a reportované tieto ukazovatele bezpečnosti. Definície vychádzajú priamo z protokolu klinickej štúdie AEGEAN.

- **Nežiaduce udalosti** (z angl. adverse events, **AE**): AE je akýkoľvek nepriaznivý zdravotný prejav u pacienta, ktorému sa podáva liek. Vznik nemusí mať príčinnú súvislosť s liečbou. Patria sem príznaky, nálezy alebo diagnózy časovo spojené s použitím lieku. Pojem zahŕňa závažné aj nezávažné AE a aj zhoršenie predexistujúceho stavu.
- **Závažné nežiaduce udalosti** (z angl. serious adverse events, **SAE**): SAE je AE, ktorá vedie k úmrtiu alebo je bezprostredne život ohrozujúca alebo si vyžaduje hospitalizáciu či jej predĺženie alebo vedie k trvalému či významnému postihnutiu. Za SAE sa považuje aj vrodenná chyba alebo iná dôležitá medicínska udalosť, ktorá môže pacienta ohroziť alebo vyžaduje liečbu na odvrátenie uvedených následkov.
- **Udalosti počas liečby** (z angl. treatment-emergent adverse events, **TEAE**): TEAE sú udalosti, ktoré vzniknú alebo sa zhoršia po expozícii študijnej liečbe.
- **Udalosti súvisiace s liečbou** (z angl. treatment-related adverse events, **TRAE**): AE vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.
- **Udalosti špeciálneho záujmu** (z angl. adverse events of special interest, **AESI**) a **imunitne sprostredkované udalosti** (z angl. immune-mediated AE, **imAE**): AESI sú udalosti dôležité pre pochopenie bezpečnosti lieku a vyžadujú zvýšený dohľad. Pre DUR ide najmä o javy s potenciálnym zápalovým alebo imunitne sprostredkovaným mechanizmom, ktoré môžu vyžadovať kortikosteroidy, imunosupresíva alebo hormonálnu substitúciu. imAE je udalosť, ktorá je v súlade s imunitne sprostredkovaným mechanizmom a nemá jasnú alternatívnu príčinu. Protokol štúdie uvádza typické kategórie ako pneumonitída, hepatálne udalosti, endokrinopatie, dermatologické prejavy, hnačka či kolitída, nefritída a ďalšie.
- **Úmrtia a pooperačné komplikácie**: Všetky úmrtia počas liečby alebo v rámci protokolom definovaného následného sledovania sa oznamujú podľa pravidiel v protokole. Ak úmrtie nie je jasne pripísateľné progresii ochorenia, oznamuje sa ako SAE. Pooperačné komplikácie sa v AEGEAN hodnotia podľa klasifikácie **Clavien-Dindo** [19].

#### Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [20] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

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

Nežiaduce udalosti sú kódované podľa **MedDRA** (z angl. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

#### 4.4. Výsledky bezpečnosti

##### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Celkové obdobie sledovania je definované od prvej dávky do najskoršieho z týchto okamihov: posledná dávka alebo operácia plus 90 dní, začiatok následnej onkologickej liečby, dátum DCO.

V súbore na analýzu bezpečnosti boli **AE akéhokoľvek stupňa** hlásené u 96,5 % pacientov v ramene DUR a u 94,7 % v ramene PLA. Udalosti s max. stupňom 3–4 sa vyskytli u 42,4 % vs 43,2 %. **SAE** boli 37,7 % vs 31,4 %. **Ukončenie liečby pre AE** nastalo u 12,0 % vs 6,0 % pacientov. **Zrušenie operácie pre AE** u 1,7 % vs 1,0 % pacientov. **Úmrtia pre AE** u 5,7 % vs 3,8 % pacientov (Obrázok 16).

**Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE)** boli hlásené u 86,8 % v ramene DUR a 80,7 % v ramene PLA. Z toho G3–4 (maximálny stupeň 3 alebo 4 podľa CTCAE v5.0) u 32,4 % vs 32,9 % (Obrázok 16). **Najčastejšie TRAE  $\geq 10$  %** zahŕňali anémiu, nevoľnosť, alopeciu a neutropéniu/pokles neutrofilov. Rozdelenia medzi ramenami boli podobné (Obrázok 17).

**Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (imAE)** sa vyskytli častejšie pri DUR: 23,7 % vs 9,3 %. Väčšina bola stupňa 1–2 (Obrázok 18).

V aktualizácii IA2 zostal podiel udalostí G3–4 medzi ramenami porovnateľný a **v adjuvantnej fáze** bol vyšší pri DUR 15,4 % vs 10,6 % [17].

Obrázok 16: Prehľad nežiaducich udalostí v súbore na analýzu bezpečnosti; DCO: 10.11.2022

Table 3. Summary of Adverse Events in the Safety Analysis Set.*		
Event	Durvalumab Group (N = 401)	Placebo Group (N = 398)
	no. of patients (%)	
Adverse events of any grade and any cause	387 (96.5)	377 (94.7)
Maximum grade 3 or 4	170 (42.4)	172 (43.2)
Serious adverse events	151 (37.7)	125 (31.4)
Events leading to death	23 (5.7)	15 (3.8)
Leading to discontinuation of durvalumab or placebo	48 (12.0)	24 (6.0)
Leading to cancellation of surgery	7 (1.7)	4 (1.0)
Adverse events of any grade possibly related to durvalumab, placebo, or chemotherapy	348 (86.8)	321 (80.7)
Maximum grade 3 or 4	130 (32.4)	131 (32.9)
Events leading to death†	7 (1.7)	2 (0.5)

\* The safety analysis set includes all patients who underwent randomization and received at least one dose of trial treatment or placebo; one patient assigned to the placebo group erroneously received a single cycle of durvalumab (in the adjuvant phase) and was included in the durvalumab group for the safety analysis set. Safety data is shown for the overall trial period, which spans the time from the first dose of any trial treatment or placebo until the earliest of the last dose of any trial treatment or placebo or surgery plus 90 days, the data-cutoff date, or the date of the first dose of subsequent anticancer treatment.

† Adverse events with an outcome of death included deaths assessed by the investigator as possibly related to any systemic trial treatment and include interstitial lung disease (in two patients) and immune-mediated lung disease, pneumonitis, hemoptysis, myocarditis, and decreased appetite (one patient each) in the durvalumab group and pneumonia and infection (one patient each) in the placebo group.

Zdroj: [16]

Obrázok 17: Najčastejšie nežiaduce udalosti pravdepodobne súvisiace s liečbou v štúdií v súbore na analýzu bezpečnosti; DCO: 10.11.2022

Event	Durvalumab arm (N=401)		Placebo arm (N=398)	
	Any Grade	Max. Grade 3 or 4	Any Grade	Max. Grade 3 or 4
	Number of patients with event (percent)			
Anemia	105 (26.2)	18 (4.5)	96 (24.1)	20 (5.0)
Nausea	86 (21.4)	1 (0.2)	96 (24.1)	1 (0.3)
Alopecia	66 (16.5)	0	58 (14.6)	1 (0.3)
Neutrophil count decreased	62 (15.5)	38 (9.5)	56 (14.1)	42 (10.6)
Neutropenia	61 (15.2)	36 (9.0)	64 (16.1)	35 (8.8)
Decreased appetite <sup>†</sup>	49 (12.2)	0	47 (11.8)	1 (0.3)
Constipation	44 (11.0)	0	50 (12.6)	0
Fatigue	42 (10.5)	0	36 (9.0)	0
Rash	37 (9.2)	2 (0.5)	27 (6.8)	1 (0.3)
Hypothyroidism	37 (9.2)	0	6 (1.5)	0
Asthenia	35 (8.7)	0	38 (9.5)	5 (1.3)
Diarrhea	34 (8.5)	3 (0.7)	21 (5.3)	3 (0.8)
Leukopenia	34 (8.5)	9 (2.2)	30 (7.5)	12 (3.0)
Pruritis	33 (8.2)	1 (0.2)	8 (2.0)	0
Vomiting	32 (8.0)	3 (0.7)	29 (7.3)	4 (1.0)
Alanine aminotransferase increased	30 (7.5)	2 (0.5)	17 (4.3)	1 (0.3)
Platelet count decreased	29 (7.2)	7 (1.7)	31 (7.8)	13 (3.3)
White blood cell count decreased	25 (6.2)	8 (2.0)	32 (8.0)	12 (3.0)
Thrombocytopenia	25 (6.2)	6 (1.5)	29 (7.3)	9 (2.3)
Arthralgia	21 (5.2)	1 (0.2)	20 (5.0)	1 (0.3)

Zdroj: [15]

Obrázok 18: Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (po skupinách), ktoré sa vyskytli u > 1 % pacientov v súbore na analýzu bezpečnosti; DCO: 10.11.2022

	Durvalumab Arm (N=401)		Placebo Arm (N=398)	
	Any Grade	Any Grade 3 or 4	Any Grade	Any Grade 3 or 4
	Number of patients with event (percent)			
<b>Any immune-mediated event</b>	95 (23.7)	17 (4.2)	37 (9.3)	10 (2.5)
Hypothyroid events	37 (9.2)	0	9 (2.3)	0
Dermatitis/Rash	22 (5.5)	2 (0.5)	7 (1.8)	1 (0.3)
Pneumonitis	15 (3.7)	5 (1.2)	7 (1.8)	4 (1.0)
Hepatic events	13 (3.2)	8 (2.0)	3 (0.8)	1 (0.3)
Hyperthyroid events	7 (1.7)	0	4 (1.0)	0
Diarrhea/Colitis	3 (0.7)	0	5 (1.3)	3 (0.8)

Zdroj: [15]

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu [21]

### 4.5.1 Validita klinických dát [13, 14, 15, 16, 17]

#### Interná validita

- **Dizajn štúdie** AEGEAN bol fáza 3, randomizovaný, dvojito zaslepený a placebom kontrolovaný perioperačný režim: neoadjuvantná CHT s alebo bez DUR, po operácii adjuvantný DUR alebo PLA. Tento dizajn priamo porovnáva intervenciu so štandardom neoadjuvantnej CHT v bode rozhodovania pred operáciou, takže zodpovedá našej klinickej otázke.
- **Randomizácia** prebiehala v pomere 1:1 so **stratifikáciou** podľa štádia II vs III a PD-L1 <1 % vs ≥1 %. Zaslepení boli pacienti, lekári aj hodnotitelia a alokáciu riadil interaktívny randomizačný systém (IXRS), čo naznačuje adekvátne utajenie zaradovania a nízke riziko výberového skreslenia.
- **Počas náboru bol protokol upravený.** Vylúčili sa plánované pneumonektómie, T4 z dôvodov iných než veľkosť tumoru a nádory s mutáciami EGFR/ALK. Účinnosť sa preto následne vyhodnocovala v mITT populácii. Z 802 randomizovaných bolo 740 v mITT a 62 pacientov s EGFR/ALK bolo po dodatku vylúčených. Ide o odklon od čistého ITT, ktorý môže mierne znížiť internú validitu. Keďže však úpravy zasiahli ramená symetricky, pravdepodobnosť systematického skreslenia je nízka.
- Štúdia mala dva primárne ciele: pCR a EFS. Sekundárne ukazovatele (DFS, OS, MPR) sa testovali hierarchicky. **Multiplicita bola riadená, analýzy boli vopred definované** a reportovali sa p-hodnoty a 95 % intervaly spoľahlivosti. Tento plán znižuje riziko falošne pozitívnych záverov. **EFS aj pCR** boli hodnotené nezávislou centrálnou komisiou, čo znižuje skreslenie.
- Podiel **operovaných a dokončených operácií bol medzi ramenami podobný.** Hlavným dôvodom zrušenia bola progresia ochorenia. Riziko skreslenia z dôvodu strát (attrition bias) je nízke.
- **Konzistentnosť a zrelosť dát:** EFS a pCR dosiahli štatistickú významnosť. OS je nezrelé a formálne nebolo testované. Komisia NICE upozorňuje na neistotu v odhadoch OS. Táto skutočnosť neoslabuje internú validitu primárnych ukazovateľov, no obmedzuje interpretáciu účinku pri OS.

#### Externá validita

- **Populácia v AEGEAN zodpovedá IO v SR.** Štádium bolo resekabilný NSCLC IIA–IIIB (N2) podľa TNM8, čo zodpovedá cieľovej populácii perioperačnej stratégie. Molekulárne kritériá po protokolovej úprave vylúčili nádory s EGFR alebo ALK, čo je v súlade s povolením EMA a navrhovaným IO. Zaradenie bolo bez PD-L1 obmedzenia so stratifikáciou podľa PD-L1, čo podporuje prenosnosť do SR.
- **Intervenčný režim je technicky a organizačne realizovateľný v SR.** Stojí na štandardných platinových dvojkombináciách s voľbou cisplatina/karboplatina podľa histológie a tolerance pacientov. Používa bežné chirurgické výkony a časové okná (4 cykly Q3W pred operáciou, operácia do 40 dní, adjuvantný DUR Q4W do 12 cyklov so začiatkom do 10 týždňov, resp. do 3 týždňov po PORT) a opiera sa o rutinne dostupné PD-L1 (VENTANA SP263).
- **Manažment pacienta a realizovateľnosť v SR:** EMA uvádza indikáciu pre resekabilné nádory veľké aspoň 4 cm alebo uzlinovo pozitívne bez EGFR a ALK, čo je v súlade s bežným stagingom a MDT rozhodovaním v SR.
- V AEGEAN boli vylúčení pacienti s aktívnym alebo predtým dokumentovaným autoimunitným/zápalovým ochorením (s výnimkami podľa protokolu) a s nekontrolovanými interkurentnými ochoreniami, napr. symptomatickým srdcovým zlyhávaním, nekontrolovanými arytmiami, aktívnym intersticiálnym pľúcnym ochorením (z angl. interstitial lung disease, ILD) či závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu (z angl. gastrointestinal tract, GIT). Rovnako boli vylúčení pacienti so sublobárnym výkonom plánovaným pri zaradení a, ako samostatné kritérium, aj tí pacienti s aktuálnym alebo nedávnym (≤14 dní) užívaním imunosupresív. Počas náboru pribudlo vylúčenie plánovanej pneumonektómie, T4 z iných dôvodov než samotná veľkosť >7 cm a nádorov s EGFR mutáciou alebo ALK preskupením. **Takíto pacienti (s výnimkou EGFR a ALK mutácií) môžu byť podľa IO v praxi liečení, ale ich efekt a bezpečnosť sa môžu líšiť od populácie AEGEAN.**
- **Prenositeľnosť časti predpokladov o manažmente po recidíve do SR je obmedzená.** Následná liečba po recidíve, zastúpenie jednotlivých režimov a opakovaná liečba imunoterapiou v AEGEAN odrážali prax v zúčastnených krajinách a nemusia zodpovedať slovenskej klinickej praxi.
- V AEGEAN boli zaradení len pacienti s **ECOG 0–1** (ECOG 0: 68,4 %, ECOG 1: 31,6 %) s **mediánom veku 65 rokov**. V slovenskej praxi sa však môžu liečiť aj starší a/alebo pacienti s ECOG ≥ 2, ktorí neboli v štúdiu

zastúpení, takže **prenosnosť výsledkov pre tieto podskupiny je obmedzená. Odporúčame preto zvážiť kategorizačnej komisii pridanie podmienky výkonnostného stavu do indikačného obmedzenia.**

#### 4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

**Perioperačný režim DUR (DUR v neoadjuvancii v kombinácii s CHT a následne v adjuvancii ako monoterapia) preukázal prínos oproti samotnej neoadjuvantnej CHT. Prínos bol preukázaný na základe randomizovanej klinickej štúdie AEGEAN v ukazovateľoch morbidity (EFS, pCR), klinickí odborníci považujú tento prínos za klinicky významný. Výsledky mortality (OS) sú zatiaľ nezrelé a v štúdii nebol pre celkové prežívanie preukázaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami.**

**Mortalita (OS): Prínos perioperačného DUR na OS nie je v súčasnosti preukázaný, OS dáta sú považované za nezrelé (počet udalostí v ramene DUR ~35 %).** Najnovšie výsledky zo štúdie AEGEAN pochádzajú z priebežnej analýzy (IA2, DCO 05/2024), v ktorej bolo v populácii mITT reportované HR 0,89 (95 % CI 0,70–1,14). Medián OS v ramene s DUR nebol v čase analýzy dosiahnutý, zatiaľ čo v PLA ramene sa pohyboval približne na úrovni 53 mesiacov. Nie je preukázaný štatisticky významný efekt DUR na OS a tiež nie je možné hovoriť ani o jednoznačne klinicky presvedčivom vplyve na mortalitu. V mITT populácii bolo zaznamenaných 121 úmrtí z 366 pacientov (33,1 %) v ramene s DUR a 140 úmrtí zo 374 pacientov (37,4 %) v PLA ramene. Počet udalostí OS teda zodpovedá približne len jednej tretine všetkých pacientov.

**Morbidita (EFS, DFS, pCR): Prínos považujeme za preukázaný.** V mITT populácii dosiahol primárny ukazovateľ EFS pri IA2 HR 0,69 (95 % CI 0,55 – 0,88), so 124 udalosťami z 366 pacientov (33,9 %) v ramene s DUR oproti 165 z 374 (44,1 %) v PLA ramene a mediánom EFS, ktorý v ramene s DUR nebol v čase analýzy dosiahnutý, oproti 30 mesiacom v PLA ramene. Pri mediáne sledovania 25,9 mesiaca to zodpovedá približne 39 % zrelosti EFS dát, pričom jasne oddelené KM krivky v prospech DUR pretrvávajú na 12., 24. aj 36. mesiaci. Druhá interim analýza EFS nebola podľa štatistického plánu formálne testovaná a výsledky sú deskriptívne. Pri prvej, formálne testovanej interim analýze (IA1) DUR dosiahol HR 0,68 (95 % CI 0,53 – 0,88;  $p = 0,0039$ ) voči neoadjuvantnej CHT, čo podporuje konzistentnosť efektu DUR v čase.

Prínos DFS v resekčnej subpopulácii (Obrázok 14) nebol formálne preukázaný, HR dosahovalo hodnotu 0,66 (95 % CI 0,47 – 0,92;  $p = 0,0137$ ), čo pri hranici významnosti 0,0123 stanovenej v štatistickom pláne formálne nespĺňa kritériá štatistickej významnosti, ale smer aj veľkosť efektu sú konzistentné s výsledkami pre EFS.

Prínos v morbidite DUR ďalej podporuje zlepšenie patologickej odpovede, keď miera pCR dosahovala pri IA1 hodnotu 17,2 % oproti 4,3 % v PLA ramene, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel 13 % (95 % CI, 8,7 – 17,6,  $p < 0,001$ ). Tieto výsledky poukazujú na výrazne nižšiu reziduálnu nádorovú záťaž po neoadjuvantnej liečbe.

Oslovení odborníci uvádzajú EFS ako kľúčový klinický ukazovateľ a signifikantné zlepšenie EFS považujú za klinicky významnú odpoveď na liečbu. Za klinicky významnú zmenu v primárnom ukazovateli štúdie považujú hodnoty HR  $< 0,70$ – $0,75$  a zvýšenie pCR aspoň o 10 percentuálnych bodov. Efekt DUR (HR 0,69 pre EFS, nárast pCR  $> 10$  p. b.) tieto kritériá spĺňa. Odborníci zároveň zdôrazňujú, že takto dosiahnuté zníženie rizika recidívy/úmrtia v kuratívnom nastavení a v kontexte vysokej pooperačnej miery recidív pri štádiách II–III NSCLC v SR vnímajú ako jasne klinicky významné a ako odpoveď na nenaplnenú medicínsku potrebu v oblasti perioperačnej imunoterapie.

**Kvalita života: Prínos v kvalite života nepovažujeme za preukázaný.** DR vo FER uvádza, že HRQoL sa v AEGEAN zbierala, ale „výsledky pre HRQoL zatiaľ neboli publikované“ a v predložených podkladoch nereportuje výsledky. Vychádzame z hodnotenia NICE [21], ktoré malo k dispozícii aktualizované údaje z dotazníka EORTC QLQ-C30 z IA2 (DCO 10. 5. 2024). Podľa týchto dát skóre globálneho zdravotného stavu/kvality života a funkčných domén po operácii zostávali v oboch ramenách celkovo stabilné alebo mierne zlepšené bez rozdielov medzi ramenom s DUR a PLA, ktoré by dosahovali klinicky významnú veľkosť efektu. Grafická prezentácia priemerných zmien od adjuvantného východiskového stavu ukazuje v období približne od 4. do 44. týždňa len mierny posun v prospech PLA. Na základe dostupných dôkazov preto prínos DUR v HRQoL nepovažujeme za preukázaný. Zároveň však nebol preukázaný ani klinicky významný negatívny vplyv na kvalitu života v porovnaní s PLA.

**Bezpečnosť: Výsledky naznačujú podobnú toxicitu medzi ramenami, liečba DUR bola však spojená s vyššou mierou hlavne imunitne podmienených nežiaducich udalostí** (väčšina však bola nízkeho stupňa intenzity). Hodnotenie bezpečnosti v AEGEAN vychádza z analýzy pri DCO 10.11.2022 ( $n = 799$ ). Celkovo AE stupňa  $\geq 3$

(akýkoľvek pôvod) boli podobné medzi ramenami: 42,4 % v ramene s DUR (170/401) oproti 43,2 % v PLA ramene (172/398). Závažné AE boli zaznamenané s vyššou frekvenciou v ramene s DUR (37,7 % vs 31,4 %). Imunitne podmienené AE sa vyskytovali častejšie pri DUR (23,7 % vs 9,3 %), pričom väčšina bola stupňa 1–2. Imunitne podmienené AE stupňa 3–4 boli hlásené u 4,2 % pacientov v ramene s DUR a 2,5 % v PLA ramene. AE vedúce k úmrtiu (akýkoľvek pôvod) boli hlásené u 5,7 % pacientov v DUR a 3,8 % v PLA ramene. AE s výsledkom úmrtie posúdené ako „možno súvisiace“ so systémovou študijnou liečbou boli zriedkavé (1,7 % vs 0,5 %) a zahŕňali najmä intersticiálne pľúcne ochorenie, pneumonitídu a ďalšie závažné udalosti. Celkovo bezpečnostný profil perioperačného DUR zodpovedal známym profilom DUR a platinovej CHT, bez signálu nových, neočakávaných rizík.

**Internú validitu** považujeme za celkovo dobrú: ide o jednu robustnú, fázu 3, randomizovanú, dvojito zaslepenú a placebo kontrolovanú štúdiu s adekvátnym riadením multiplicity a nezávislým hodnotením primárnych ukazovateľov. Odklon od čistého ITT (prechod na mITT po vylúčení EGFR/ALK) môže mierne znížiť internú validitu, no úprava zasiahla ramená symetricky a riziko systematického skreslenia je preto nízke. Hlavnými limitáciami sú nezrelé, formálne netestované výsledky pre OS. Výsledky HRQoL neboli zo strany DR predložené, takže pri HRQoL sa opierame o sekundárne spracovanie (NICE).

**Externú validitu** považujeme pre „typického“ pacienta zodpovedajúceho schválenej indikácii EMA a IO v SR za dostatočnú. Prenositeľnosť je však obmedzená pre skupiny, ktoré boli v AEGEAN vylúčené alebo slabo zastúpené: starších a/alebo z hľadiska výkonnostného stavu krehkejších pacientov s ECOG  $\geq 2$ , pacientov s aktívnymi autoimunitnými alebo zápalovými ochoreniami, nekontrolovanými interkurentnými ochoreniami (vrátaneILD), pacientov s plánovanými sublobárnymi výkonmi či pneumonektómiou alebo s EGFR/ALK pozitivitou. U týchto skupín môže byť efekt liečby odlišný od populácie AEGEAN. Odporúčame zväžiť kategorizačnej komisii pridanie podmienky výkonnostného stavu do indikačného obmedzenia. Prenositeľnosť do SR zároveň čiastočne obmedzuje aj neistota v následnej liečbe po recidíve, vrátane zastúpenia jednotlivých režimov a opakovanej liečby imunoterapiou, keďže tieto postupy v štúdii nemusia plne zodpovedať slovenskej klinickej praxi.

## 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?

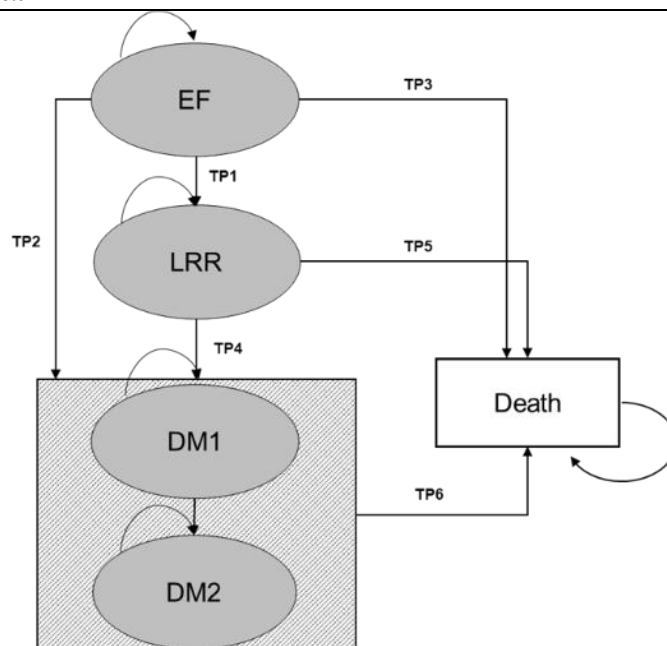
### 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil analýzu užitočnosti nákladov (CUA) realizovanú prostredníctvom semi-Markovovho modelu v prostredí Microsoft Excel.

Model rozlišuje štyri vzájomne sa vylučujúce zdravotné stavy: bez udalosti (EF, z angl. event-free), lokoregionálna rekurencia (LRR, z angl. locoregional recurrence), vzdialené metastázy (DM, z angl. distant metastasis) a smrť (absorbujúci stav). Pacienti vstupujú do modelu v stave EF a môžu prejsť do stavu LRR, DM alebo smrť. Po prechode do LRR alebo DM sa návrat do predchádzajúcich stavov nepredpokladá. Zdravotný stav DM je v modeli vnútorne členený na fázu bez progresie (DM1) a po progresii (DM2) prostredníctvom vnoreného modelu rozdeleného prežívania (PSM, z angl. partitioned survival model). Obrázok 19 zobrazuje štruktúru modelu a možné prechody medzi stavmi.

Obrázok 19: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

Účinnosť je modelovaná prostredníctvom prechodových pravdepodobností (z angl. transition probabilities, TP) TP1 – TP6, ktoré reprezentujú prechody medzi zdravotnými stavmi modelu.

### Prechody zo stavu EF

Prechody EF → LRR (TP1) a EF → DM (TP2) sú odvodené z extrapolovanej krivky EFS zo štúdie AEGEAN pre rameno CHT+PLA, pre rameno s DUR aplikuje DR HR = ■ z predloženej neverejnej NMA<sup>7</sup>. Rozdelenie EFS udalostí medzi LRR a DM vychádza z post-hoc analýzy lokalizácie rekurencie zo štúdie AEGEAN podľa kritérií RECIST. Prechod EF → smrť (TP3) je odvodený z času do úmrtia ako prvej EFS udalosti v štúdiu AEGEAN. Vzhľadom na nízky počet udalostí sú dáta spojené (z angl. pooled) naprieč liečebnými ramenami, a preto je TP3 nastavený ako nezávislý od liečby.

Model zároveň implementuje predpoklad vyliečenia, podľa ktorého sa za funkčne vyliečených považuje 95 % pacientov, ktorí zostanú 5 rokov bez udalosti. Daní pacienti ďalej neprogredujú a zomierajú podľa mortality vo všeobecnej populácii. DR nemodeluje vyprchanie prínosu liečby.

### Prechody zo stavu LRR

Prechody z lokoregionálnej rekurencie (TP4 a TP5) sú v modeli definované v závislosti od následnej liečby v stave LRR (Obrázok 20). Pacienti môžu zo stavu LRR prejsť buď do stavu DM (TP4) alebo do stavu smrti (TP5). Tieto prechody sú individuálne modelované pre každú liečebnú skupinu a závisia od konkrétnej liečby prijatej v LRR. Možnosti liečby v LRR zahŕňajú CRT, po ktorej nasleduje DUR v monoterapii, samotnú CRT, samotnú RT alebo najlepšiu podpornú starostlivosť (BSC, z angl. best supportive care).

Keďže dáta o sledovaní po recidíve v štúdiu AEGEAN sú limitované, TP4 je odvodený z externých zdrojov pre lokálne pokročilý NSCLC. Výsledná pravdepodobnosť prechodu TP4 v každom cykle vzniká vážením režimovo-špecifických prechodov podľa predpokladaného rozdelenia pacientov medzi režimy v LRR. Rozdelenie medzi režimy DR odvodzuje z externých zdrojov.

- V prípade časti pacientov s PD-L1  $\geq 1$  na liečbe CRT → DUR v prvých dvoch mesiacoch po vstupe do LRR DR použil údaje prežívania bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) zo štúdie PROCLAIM<sup>8</sup> [22] na zachytenie úvodného obdobia CRT. Od 3. mesiaca sa prechody odvodzujú z času do progresie (TTP, z angl. time to progression) z ramena CRT → DUR zo štúdie PACIFIC<sup>9</sup> [23]. DR predpokladá u časti pacientov DR predpokladá opakovanú liečbu DUR (z angl. retreatment) v LRR po predošlej perioperačnej liečbe DUR.
- V prípade pacientov bez ohľadu na stav PD-L1 liečených CRT DR rovnako aplikuje dáta zo štúdie PROCLAIM počas prvých 3 mesiacov a následne dáta z ramena CRT zo štúdie PACIFIC.
- V prípade pacientov bez ohľadu na stav PD-L1 liečených RT DR modeluje PFS aplikáciou HR = 1,37 z metaanalýzy Hung et al., 2019<sup>10</sup> [24] na predpokladanú PFS pre CRT zo štúdie PACIFIC (bod vyššie).
- KM dáta z daných štúdií po 3. mesiaci DR extrapoluje pomocou štandardných parametrizácií.
- V prípade pacientov, ktorí v LRR dostávajú BSC, pacienti prechádzajú ďalej do stavu smrti (TP5b, nižšie).

### Prechodové pravdepodobnosti TP5

Prechod zo stavu LRR do stavu smrti (TP5) sa v modeli rozlišuje podľa toho, či pacient v stave LRR dostáva aktívnu liečbu (TP5a) alebo najlepšiu podpornú starostlivosť (TP5b). Výsledná pravdepodobnosť prechodu TP5 v každom cykle vzniká vážením režimovo-špecifických prechodov podľa predpokladaného rozdelenia pacientov medzi aktívnu liečbu a BSC v stave LRR:

- V prípade TP5a sa v prvých dvoch mesiacoch po vstupe do LRR pravdepodobnosť úmrtia odvodzuje z národných úmrtnostných tabuliek (2024). Od 3. mesiaca sa prechody odvodzujú na základe údajov

<sup>7</sup> EFS pre mITT rameno periop. DUR vs neoadj. CHT (HR = ■; 95 % CI: 0,52 - 0,87).

<sup>8</sup> Otvorená randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy III u dospelých pacientov s neskvamóznym NSCLC štádia IIIA/B, ktorá skúma etopozid-cisplatinu s RT v porovnaní s pemetrexed-cisplatinou s RT.

<sup>9</sup> Štúdia fázy III, ktorá skúma CRT, po ktorej nasleduje DUR oproti PLA po CRT ako udržiavacia liečba u pacientov s neresekovateľným NSCLC v štádiu III, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po dvoch alebo viacerých cykloch CRT na báze platiny.

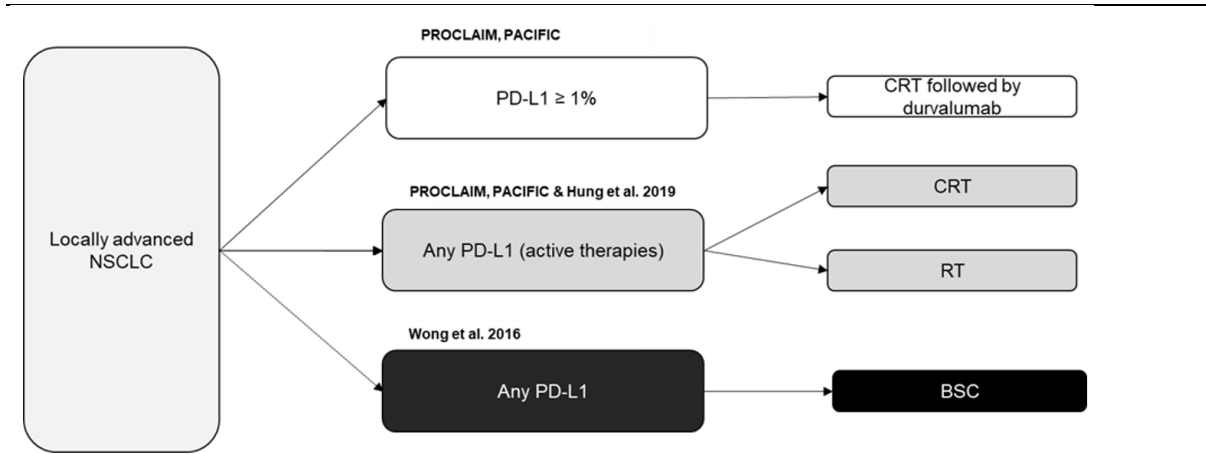
<sup>10</sup> Metaanalýza porovnávajúca RT vs konkomitantnú CRT u pacientov s neoperovateľným NSCLC v štádiu III.

o rozdielu medzi PFS a TTP zo štúdie PACIFIC pre pacientov na CRT → DUR a pacientov na CRT. U pacientov liečených RT v stave LRR sa prežívanie pred progresiou odhaduje analogicky aplikáciou HR z metaanalýzy Hung et al., 2019 [24] na predpokladané prežívanie pred progresiou pre CRT.

- V prípade TP5b sa využívajú externé údaje OS po rekurencii u pacientov liečených BSC z publikácie Wong ML, McMurry TL, et al., 2016 [25].

Pravdepodobnosť úmrtia je ohraničená prežívaním vo všeobecnej populácii podľa národných úmrtnostných tabuliek.

Obrázok 20: Lokálne pokročilý NSCLC – liečebné režimy



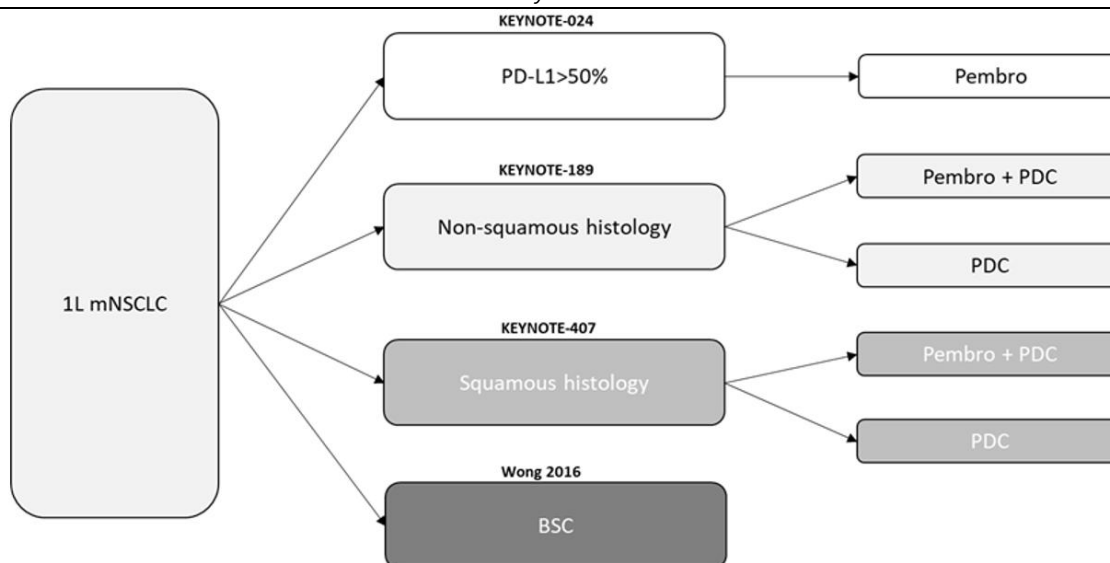
Zdroj: [1]

### Prechody v stave DM a zo stavu DM

Prechod DM → smrť (TP6) je odvodený z vnoreného PSM modelu v zdravotnom stave DM, pričom členenie na DM1 (bez progresie) a DM2 (po progresii) je znázornené v štruktúre modelu (Obrázok 19). Vnorený PSM je postavený na krivkách PFS a OS, ktoré sú prevzaté z pivotných štúdií pembrolizumabu pre 1. líniu metastatického NSCLC. Konkrétne ide o dáta zo štúdií KEYNOTE-024 (PD-L1 ≥ 50 %; monoterapia pembrolizumabom), KEYNOTE-189 (neskvamózny histologický typ; pembrolizumab + CHT na báze platiny) a KEYNOTE-407 (skvamózny histologický typ; pembrolizumab + CHT na báze platiny). Pre BSC sú použité externé dáta z publikácie Wong et al., 2016 [25]. Výber následnej liečby po vstupe do stavu DM sa riadi expresiou PD-L1 a histológiou nádoru (podieľu pacienti podľa štúdie AEGEAN) (Obrázok 21). DR po perioperačnej liečbe DUR, resp. liečbe DUR v LRR, predpokladá u časti pacientov opakovanú liečbu imunoterapiou - pembrolizumabom.

Modelovanie prebieha tak, že pre každý uvažovaný režim v DM sa parametrizujú krivky PFS a OS pomocou štandardných parametrizácií. Následne sa zostavia vážené priemerné krivky PFS a OS podľa predpokladaného rozdelenia pacientov medzi režimmi v DM, ktoré nadväzuje na rozdelenie liečby po prechode do DM. Pacienti liečení BSC sa nezahŕňajú do váženého PFS (predpokladá sa priamy prechod do smrti), ale sú zahrnutí do váženého OS. V rámci vnoreného PSM je prechod DM1 → DM2 priamo reprezentovaný váženou krivkou PFS a prechod z DM2 do smrti (TP6) je odvodený ako rozdiel medzi váženými krivkami OS a PFS. Pravdepodobnosť úmrtia je ohraničená vo všeobecnej populácii podľa národných úmrtnostných tabuliek.

Obrázok 21: 1. línia metastatického NSCLC - liečebné režimy



Zdroj: [1]

### Ostatné predpoklady modelu

DR ako komparátor modeluje neoadjuvantnú CHT. DR zvolil perspektívu platcu zdravotnej starostlivosti. Časový horizont je celoživotný, nastavený na 36 rokov. Dĺžka cyklu je 1 mesiac (4,35 týždňa) a v modeli je použitá korekcia na polovicu cyklu. Diskontná sadzba je 5 % pre náklady aj prínosy, diskontovanie prebieha po cykloch.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** základné technické nastavenia modelu. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou [26]. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie. Korekcia na polovicu cyklu je vhodne zakomponovaná do modelu.
- **Akceptujeme** predložený typ modelu a jeho základnú štruktúru (semi-Markovov so stavmi EF, LRR, DM a smrť, bez návratov do predchádzajúcich stavov). Štruktúra je vhodná pre zachytenie priebehu ochorenia v kuratívnej populácii a je v súlade s prístupom použitým v hodnotení NICE (TA1030) [27, str. 13 – 14]. NICE hodnotil rovnaký základný koncept štruktúry (4-stavový semi-Markovov model s EF, LRR, DM a smrťou a s vnoreným PSM prístupom pre DM), pričom kľúčovým rozdielom je, že v hodnotení NICE je hlavný komparátor neoadjuvantný nivolumab + CHT.

### 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

#### Celkové prežívanie

- **Akceptujeme s výraznou mierou neistoty** zapracovanie OS v predloženom modeli, keďže štúdia AEGEAN nepreukázala prínos perioperačného DUR v OS. Údaje o OS zo štúdie AEGEAN sú v čase hodnotenia limitované nízkym počtom pozorovaných udalostí a výsledky zo všetkých vykonaných analýz nepreukázali štatisticky významný rozdiel v OS medzi ramenami, viac v časti 4. Neistotu zvyšuje tiež spôsob modelovania prínosu OS v predloženom FEM (farmako-ekonomický model). V celoživotnom horizonte sa OS odvodzuje z veľkej časti nepriamo – cez EFS a účinnosť v následnej liečbe z mnohých externých zdrojov. Tieto údaje pochádzajú z populácií, ktoré nemusia zodpovedať pacientom po neoadjuvantnej /perioperačnej liečbe. NICE zároveň uvádza, že s dlhším obdobím sledovania sa môže časť tejto neistoty

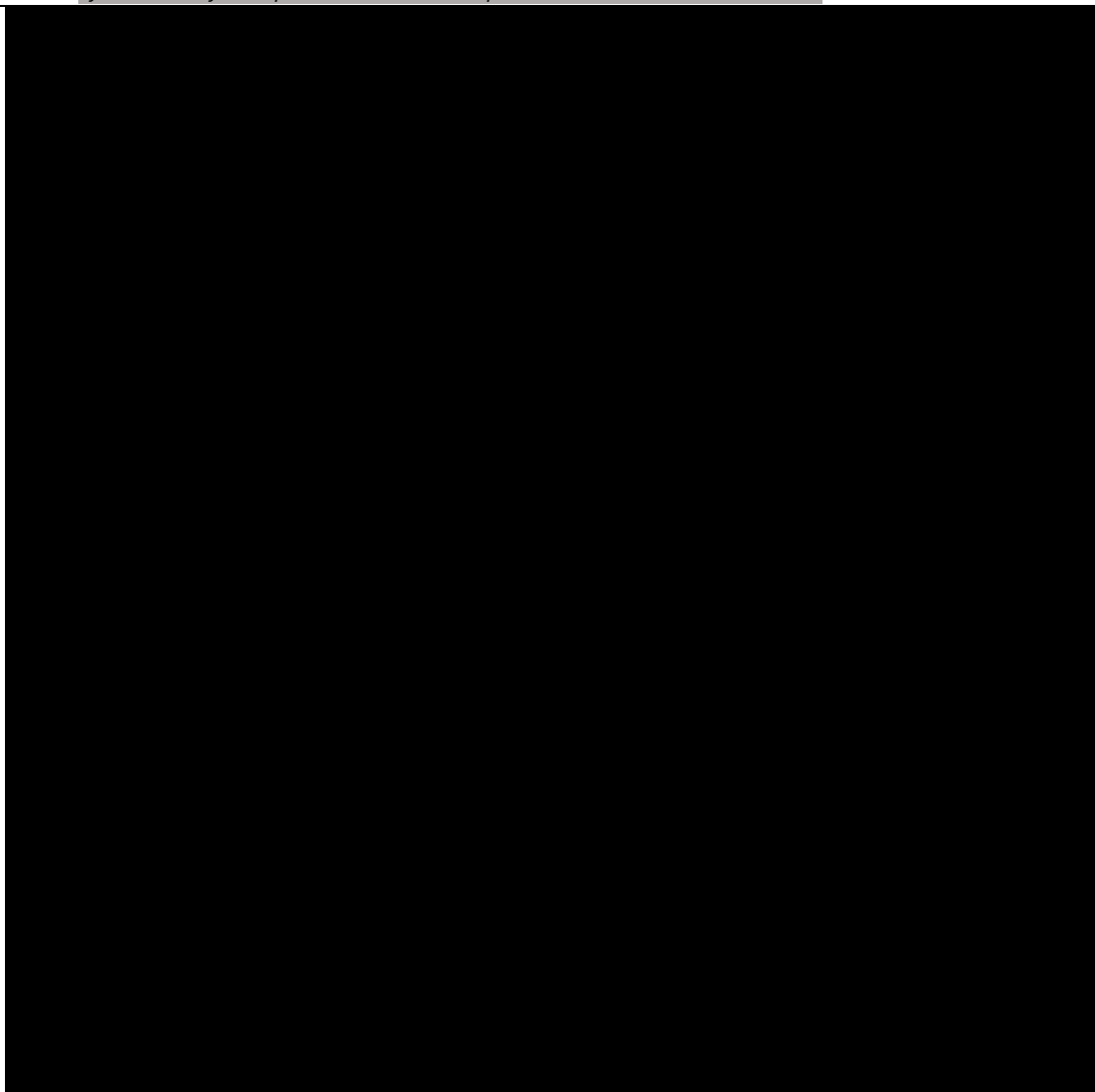
znižiť, avšak zatiaľ v tejto indikácii prikladá väčšiu váhu EFS ako relevantnejšiemu ukazovateľu účinnosti [27, str. 14].

- **Neakceptujeme** ponechanie všeobecnej mortality bez zohľadnenia nadúmrtnosti pomocou štandardizovaného pomeru úmrtnosti (SMR, z angl. standardized mortality ratio) v dlhodobom horizonte. V modeli sme aplikovali SMR a nastavili ho na 1,25. Podrobnosti sú uvedené v bodoch nižšie:
  - Na základe klinickej praxe predpokladáme, že aj pacienti „bez udalosti“ alebo s predpokladaným funkčným vyliečením môžu mať v dlhodobom horizonte vyššie riziko úmrtia než bežná populácia (napr. vplyv komorbidít, následkov liečby a reziduálne riziko súvisiace s NSCLC), a preto považujeme použitie samotnej všeobecnej mortality bez korekcie za príliš optimistický predpoklad. Hodnotu SMR sme zvolili podľa hodnotenia NIHO 26A lieku Tecentriq v adjuvantnej liečbe NSCLC [9], kde je pre pacientov s predpokladaným vyliečením nastavené SMR = 1,25 podľa Janssen-Heijnen et al. (2012) [28].
  - V predloženej základnej nastavení je korekcia SMR vypnutá. Pri jej aktivácii je v modeli predvolene nastavené SMR = 2, čo považujeme za príliš konzervatívny predpoklad. Pri nastavení SMR = 2 sa DR odvoláva na štúdiu ADAURA (randomizovaná štúdia fázy III v resektovanom NSCLC s EGFR mutáciou, hodnotiaci adjuvantný osimertinib vs. PLA) [29], čo nepovažujeme za dostatočne prenosné na hodnotenú populáciu.
  - Táto zmena zvyšuje ICUR o približne 3,1-tis. € / QALY voči neoadjuvantnej CHT.
- **Akceptujeme** nastavenie prechodu EF → smrť (TP3). V modeli je uplatnené nastavenie, ktoré od 12. mesiaca zabezpečuje, aby riziko úmrtia v stave EF nebolo nižšie než všeobecná mortalita. V každom cykle sa preto použije vyššie z rizík úmrtia (resp. kumulatívnych rizík za cyklus) odvodených z AEGEAN alebo zo všeobecnej mortality. Časový bod 12 mesiacov nie je v predloženej dokumentácii transparentne odôvodnený. Keďže však ide o nastavenie s malým vplyvom na výsledok, ponechávame ho bez zmeny.
- **Akceptujeme** nastavenie prechodu LRR → smrť (TP5a), v ktorom DR v úvodnej časti (prvé dva mesiace) používa úmrtnosť odvodenú z národných úmrtnostných tabuliek bez explicitnej väzby na onkologické riziko. Takéto nastavenie môže v krátkom horizonte podhodnocovať mortalitu u pacientov po lokoregionálnej recidíve. Nastavenie akceptujeme, keďže ide o krátky časový úsek, a teda nepredpokladáme významný vplyv na výsledok.

## Prechody zo stavu EF

- **Neakceptujeme** modelovanie prechodov EF → LRR a EF → DM (TP1 a TP2 odvodené z EFS) v ramene s DUR prostredníctvom aplikácie konštantného HR z NMA na EFS krivku komparátora zo štúdie AEGEAN od 3. modelovaného mesiaca (DR v prvých dvoch mesiacoch aplikuje KM dáta v oboch ramenách, tzv. piecewise prístup). Nastavenie sme zmenili tak, že od 3. mesiaca EFS modelujeme parametricky samostatne pre jednotlivé ramená s lognormálnou extrapoláciou. Podrobnosti sú uvedené v bodoch nižšie:
  - Aplikovanie samostatných parametrizácií uprednostňujeme, keďže dáta zo štúdie AEGEAN umožňujú samostatnú parametrizáciu ramien a nie je potrebné predpokladať proporcionalitu rizík (PH, z angl. proportional hazards).
  - Na základe Akaikeho informačného kritéria (AIC, z angl. Akaike Information Criterion) a Bayesovského informačného kritéria (BIC, z angl. Bayesian Information Criterion) má najlepšiu štatistickú zhodu lognormálna extrapolácia, ďalej extrapolácia pomocou generalizovaného gama rozdelenia a log-logistická extrapolácia (Tabuľka 5). Dané extrapolácie tiež vykazujú primeranú vizuálnu zhodu s KM krivkou ramena DUR + CHT (Obrázok 22), pričom lognormálna extrapolácia je najoptimistickejšia a log-logistická najpesimistickejšia. Rozdiely medzi extrapoláciami sa prejavujú najmä na chvoste krivky, kde je počet pacientov v riziku limitovaný (Obrázok 12).
  - Zmena modelovania kriviek TP1 a TP2 v ramene DUR na samostatnú lognormálnu extrapoláciu zvyšuje ICUR približne o 7,7-tis. €/QALY (voči neoadjuvantnej CHT).
  - Alternatívne pri optimistickejšej extrapolácii pomocou generalizovaného gama rozdelenia by sa zvýšil ICUR o 1,7-tis. €/QALY a pri konzervatívnejšej log-logistickej extrapolácii by sa ICUR zvýšil výraznejšie o ~ +15-tis. €/QALY.

Obrázok 22: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta EFS pre TP1 a TP2 v ramene DUR + CHT



\* Vysvetlivky: Pri krátkodobom horizonte je skrátaná os y pre lepšiu vizualizáciu výsledkov

Zdroj: FEM doplnené o NIHO spracovanie

Tabuľka 5: AIC/BIC hodnoty jednotlivých parametrizácií pre modelovanie EFS pre rameno DUR + CHT

Parametrizácia	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■
Weibullova	■	■
Log-logistická	■	■
Gompertzova	■	■
<b>Lognormálna*</b>	■	■
Gen gama	■	■
Gama	■	■

Vysvetlivky: Najnižšie hodnoty zvýraznené tučným písmom; \*NIHO preferovaná parametrizácia

Zdroj: FEM

- **Akceptujeme s neistotou** rozdelenie EFS udalostí bez úmrtia („non-death“ EFS events) na progresiu do LRR a DM pomocou podielov, ktoré sú v modeli predpokladané ako časovo konštantné a nezávislé od liečby (t. j. rovnaké pre obe ramená). V základnom nastavení DR vychádza z post-hoc RECIST analýzy AEGEAN (IA1; DCO 10.11.2022; n = 98 s rekurenciou podľa RECIST) a používa rozdelenie ■ % LRR a ■ % DM. Neistota spočíva v tom, že ide o zjednodušujúci štruktúrally predpoklad založený na malej

podskupine pacientov a nemusí zachytiť zmeny v pomere lokoregionálnych a vzdialených rekurencií v čase ani potenciálny vplyv perioperačnej imunoterapie na typ recidívy. NICE v hodnotení diskutuje alternatívne nastavenie rozdelenia udalostí (preferencia vyššieho podielu DM na základe klinického posúdenia v praxi NHS (z angl. National Health Service – verejný zdravotný systém v Spojenom kráľovstve) [21, str. 104], podľa DR NICE zvolil podiely ■ % pre LRR a ■ % pre DM. Pri úprave rozdelenia podľa alternatívneho nastavenia diskutovaného v NICE ide v našom prípade o nevýznamný vplyv na ICUR.

## Prechody zo stavu LRR

- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad rozdelenia aktívnej liečby v stave LRR. V predloženej modeli sa pacienti v LRR najprv rozdelia na aktívnu liečbu vs. BSC. Následne sa v rámci aktívnej liečby uplatní prepočet podielov po vylúčení BSC (20,5 % podľa Wong et al., 2016 [25]). Následne sa vyčlenia pacienti, ktorí užívajú DUR podľa zastúpenia pacientov s PD-L1  $\geq 1$  na liečbe v štúdií AEGEAN (46,6 %) (v prípade neaplikovania retreatmentu 0 %). Zvyšných pacientov DR rozdelil medzi RT (18 %) a CRT (82 %), pričom DR vo FEM uvádza, že vychádza z údajov v hodnotení NICE TA761 liečiva osimertinib (štúdia ADAURA) [1], kde bolo nastavenie stanovené na základe názoru klinických odborníkov. Tento predpoklad nemusí korešpondovať s klinickou praxou v SR, preto ho akceptujeme s neistotou. Podiely pacientov sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Podiely pacientov na aktívnej liečbe podľa liečby v stave LRR

Liečba v stave LRR	Bez opätovnej liečby s imunoterapiou	S opätovnou liečbou s imunoterapiou
CRT nasledovaná DUR	0,0%	46,6%
RT	18,0%	9,6%
CRT	82,0%	43,8%

Zdroj: [1]

- **Akceptujeme s neistotou** nastavenie prechodu LRR → DM (TP4) odvodené z externých zdrojov. Neistota spočíva v obmedzenej prenositeľnosti externých dát na cieľovú populáciu v predloženej hodnotení (recidíva po neoadjuvantnej/perioperačnej liečbe), keďže štúdie PROCLAIM a PACIFIC zahŕňajú odlišné klinické populácie a liečebné sekvencie.

## Prechody zo stavu DM

- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie prežívania v stave DM na základe externých publikovaných dát. Neistota vyplýva najmä z obmedzenej prenositeľnosti dát o účinnosti liečob pre metastatické štádium na populáciu po recidíve v perioperačnom nastavení, z heterogenity použitých zdrojov (rôzne štúdie, línie a populácie) a z citlivosti výsledkov na predpokladané podiely následných režimov v DM (vrátane podielu BSC), ktoré nie sú podložené robustnými dátami zo SR.
- **Akceptujeme** nastavenie zastúpenia 0 % liečby pembrolizumabom + CHT v liečbe metastatického skvamózneho NSCLC. V čase podania žiadosti nebol pembrolizumab v danej indikácii v SR kategorizovaný, a preto DR podiel pacientov plánovaných na režimy s pembrolizumabom prerozdelenil medzi ostatné dostupné liečby. Keďže pembrolizumab je v čase prípravy hodnotenia v danej indikácii kategorizovaný, toto prerozdelenie nemusí odrážať aktuálnu klinickú prax. Nastavenie akceptujeme, keďže zmena by nemala významný vplyv na ICUR.

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

- **Akceptujeme s neistotou** absenciu explicitného modelovania vyprchania liečebného efektu v základnom nastavení. V predloženej FEM nie je implementovaný samostatný mechanizmus, ktorý by po určitom čase (napr. po ukončení liečby) postupne znižoval relatívny prínos perioperačného DUR. Dlhodobé rozdiely medzi ramenami sú dané najmä tvarom extrapolácií účinnosti (EFS a odvodené prechody) a ďalšími štrukturálnymi predpokladmi (napr. predpoklad vyliečenia). Neistota vyplýva z limitovanej doby sledovania AEGEAN a nízkeho počtu pacientov v riziku v chvoste kriviek, čo neumožňuje spoľahlivo potvrdiť ani vyvrátiť trvanie liečebného efektu po konci pozorovaných dát. Praktický význam vyprchania sa v tomto modeli týka najmä obdobia pred uplatnením predpokladu vyliečenia (viac nižšie).

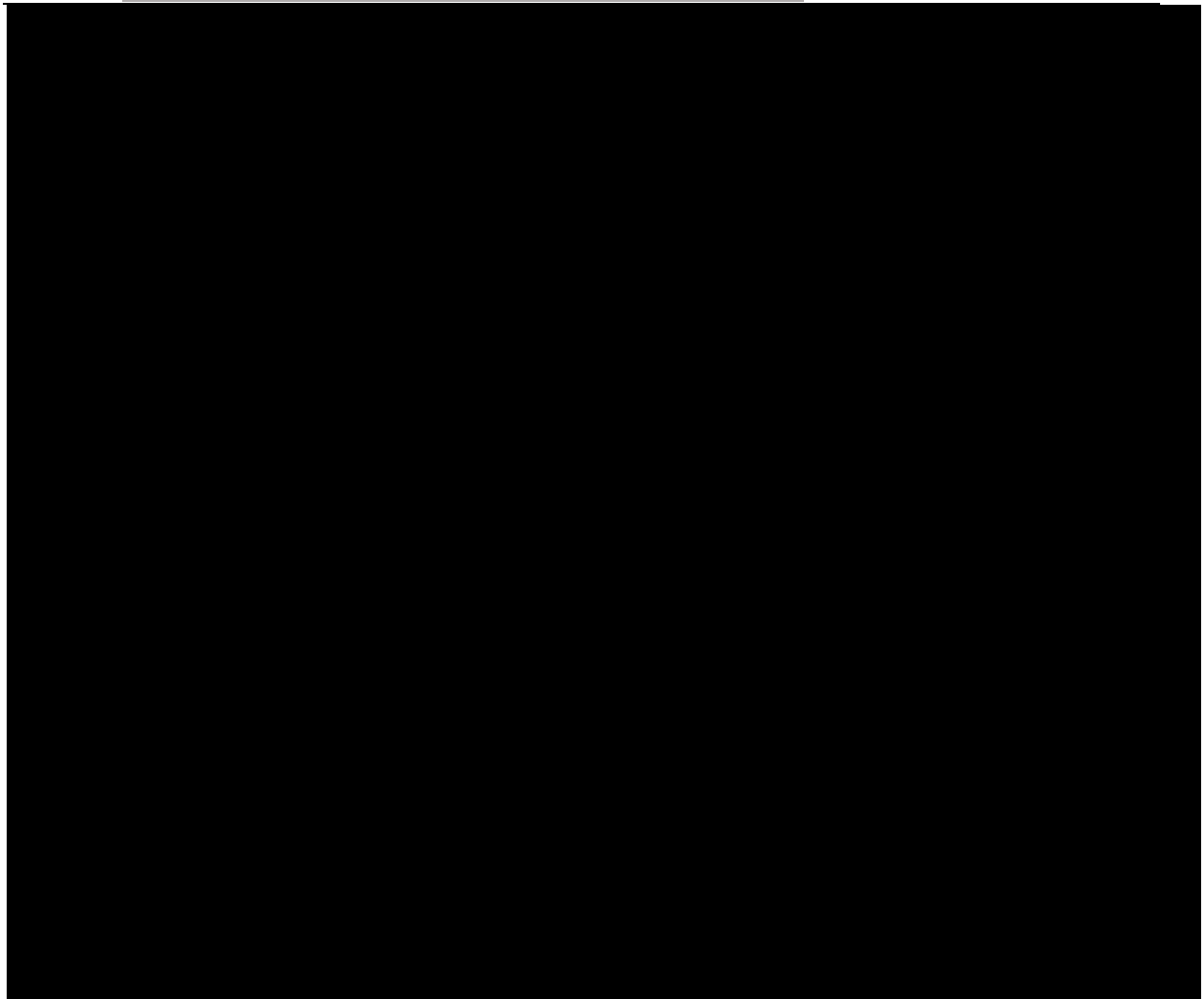
### Predpoklad vyliečenia (z angl. cure assumption)

- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad vyliečenia implementovaný v modeli ako funkčné vyliečenie po 5 rokoch bez EFS udalosti, pričom DR predpokladá, že po dosiahnutí tohto bodu je 95 % pacientov v stave EF považovaných za vyliečených. Ide o kľúčový štruktúrálny predpoklad pri celoživotnom horizonte, ktorý nie je možné priamo odhadnúť z aktuálne nezrelých dát AEGEAN v chvoste kriviek. Preto predstavuje významný zdroj neistoty a výsledky sú citlivé na to, koľko pacientov dosiahne 5. rok bez udalosti v jednotlivých ramenách. NICE tento typ predpokladu považoval za klinicky plauzibilný, zároveň však ho identifikoval ako jednu z hlavných neistôt a požadoval scenáre s alternatívnymi nastaveniami (vrátane scenára bez vyliečenia) [27, str. 22 – 23].

### Validácia modelovania OS

Obrázok 23 ukazuje porovnanie KM dát OS zo štúdie AEGEAN a modelované OS na základe extrapolácií pre TP1 a TP2 a modelovania následnej liečby. Modelované OS značne vizuálne nadhodnocuje pozorované OS. Výber extrapolácií pre TP1/TP2 v ramene s DUR diskutovaných vyššie neposúva modelovanú krivku vizuálne významne ku KM krivke ramena s DUR. Vizuálna prezentácia zdôrazňuje vysokú mieru neistoty spojenú s predloženým modelovaním OS.

Obrázok 23: Modelované OS podľa vybraných extrapolácií pre TP1 a TP2 a KM dáta OS



\* Vysvetlivky: Pri krátkodobom horizonte je skrátaná os y pre lepšiu vizualizáciu výsledkov

Zdroj: FEM doplnené o NIHO spracovanie

#### 5.1.4 Klinická bezpečnosť

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

#### 5.1.5 Údaje o kvalite života

- **Akceptujeme** nastavenie utilít podľa stavov. Rozdiel medzi utilitou v stave EF a LRR je v základnom nastavení DR pravdepodobne podhodnotený. V predložennom FEM je dekrement medzi EF a LRR relatívne malý. Nastavenie sme porovnali s prístupom v hodnotení NICE (kde NICE explicitne upravuje veľkosť dekrementu medzi EF a LRR [27, str. 23 – 24]) a pri orientačnej aproximácii podľa NIHO hodnotenia č. 26A (Tecentriq) [9], kde sme odvodené pomery utilít medzi stavmi EF a LRR aplikovali na referenčnú utilitu všeobecnej populácie v začiatočnom modelovanom veku. Dané úpravy by mali nevýznamný dopad na výsledok, preto nastavenie DR akceptujeme.

#### 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.

##### Náklady na intervenciu a komparátory

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na DUR (Imfinzi) použité v predložennom FEM. DR v modeli použil ÚZP za balenie DUR 500 mg vo výške 1 744,97 € a za balenie DUR 120 mg 419,58 € (ZKL v čase podania žiadosti). Podľa aktuálne platného ZKL (03/2026) je ÚZP za balenie DUR 500 mg 1 743,79 € a za balenie DUR 120 mg 419,30 €. Úhradu za DUR sme vo FEM aktualizovali. Zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** nastavenie odpadu z liekov (angl. vial wastage) v predložennom FEM. V základnom nastavení má model prepínač „Consider cost of vial wastage“ nastavený na „Yes“, t. j. model odpad zohľadňuje, avšak spôsob implementácie je zjednodušený. V prípade DUR je potenciálny vplyv odpadu zanedbateľný vzhľadom na fixnú dávku (1 500 mg = 3 × 500 mg), avšak pri cytostatikách môže mať nezohľadnenie odpadu relevantný vplyv na náklady, keďže dávkovanie je viazané na charakteristiky pacienta (najmä BSA / hmotnosť) a v praxi vznikajú nespotrebované zvyšky balení. V súlade s metodickou príručkou [26] preferujeme, aby bol odpad (ak sa uvažuje) modelovaný transparentne na základe rozdelenia populácie podľa BSA / hmotnosti a zaokrúhľovania na celé balenia, prípadne aby bol jasne odôvodnený predpoklad zdieľania vialiek. Keďže by táto zmena mala nevýznamný vplyv na ICUR, základné nastavenie nemeníme.

##### Náklady na následnú liečbu

- **Neakceptujeme** podiely pacientov, ktorí v stavoch po udalosti dostávajú opakovanú liečbu imunoterapiou, keďže predložené nastavenie DR nie je podložené dátami zo SR a predstavuje dôležitý vstup do nákladov následnej liečby. V predložennom FEM DR predpokladá, že z pacientov spĺňajúcich podmienky dostane imunoterapiu 70 % v stave LRR, 80 % v stave DM1 a 20 % v stave DM2. Nastavenie sme zmenili v súlade s preferovaným prístupom NICE a tiež na základe názoru oslovených odborníkov tak, že podiel pacientov liečených imunoterapiou v LRR a DM1 nastavujeme na 60 %, pričom v stave DM2 ponechávame 0 % (t. j. bez opakovanej liečby imunoterapiou po progresii). Tento predpoklad je v súlade aj s postupom v hodnotení NIHO č. 56 [30] a podľa informácie od odborníčky zo zdravotnej poisťovne nie je v praxi v SR imunoterapia po progresii na predchádzajúcej imunoterapii v stave DM štandardne uhrádzaná. Táto zmena znižuje ICUR o 2,4-tis. € / QALY. Modelovanie opakovanej liečby je neisté, v akej miere by bola opakovaná liečba na Slovensku schvaľovaná. Úplné vypnutie opakovanej liečby má nevýznamný dopad na výsledok.
- **Akceptujeme** nastavenie minimálneho intervalu pred opakovanou liečbou imunoterapiou po recidíve. V predložennom FEM DR predpokladá interval 12 mesiacov medzi ukončením perioperačnej imunoterapie a opätovným nasadením imunoterapie po udalosti. NICE pritom uvažuje kratší interval 6 mesiacov [27, str. 20], čo odráža odlišné predpoklady o reálnej klinickej praxi a dostupnosti následnej IO liečby. Klinickí experti oslovení NIHO v podmienkach SR uviedli 12-mesačný odstup, preto nastavenie DR nemeníme. Zmena by nemala významný dopad na ICUR.

- **Akceptujeme** spôsob modelovania nákladov pembrolizumabu použitý DR v následnej liečbe. DR v modeli uplatňuje paušálnu zľavu 30 % z verejnej úhrady v ZKL, pričom tento predpoklad nie je v predloženej dokumentácii transparentne zdôvodnený. Pembrolizumab (liek Keytruda) má v daných indikáciách uzavretú MEA zmluvu. Úhrady podľa MEA sme nezpracovali, lebo pri ostatných nastaveniach NIHO (časť 5.2.2) by bol ICUR stále pod prahovou hodnotou či už pri zľave 0 % alebo 100 % z úhrady pembrolizumabu.

### Ostatné náklady

- **Neakceptujeme** modelovanie nákladov na zdravotné stavy podľa zahraničnej spotreby zdravotnej starostlivosti. Náklady sme upravili tak, aby sa viac približovali iným hodnoteniam NHO liekov v daných indikáciách. DR lieku Imfinzi na modelovanie nákladov na stavy používa údaje o spotrebe zdravotnej starostlivosti, t. j. typy výkonov, ich frekvenciu a podiel pacientov, zo zahraničného zdroja s údajmi o nákladoch v Spojenom kráľovstve [31] použitého v hodnotení NICE liečiva osimertinib [29]. V súlade s Metodickou príručkou MZ SR je potrebné, aby odhad nákladov vychádzal zo slovenskej praxe, ktorá sa v mnohom výrazne líši od praxe v Spojenom kráľovstve. Napr. jedna z najdrahších položiek vo FEM sú náklady na PET/PET-CT scan s vysokou frekvenciou v stavoch DM1 a DM2. Podľa Mazal a Kováčová (2020) sa PET scan používa v línii DM2 na diagnostiku, ale nie je uvedený ako súčasť monitoringu pacientov. Pre modelovanie nákladov sme použili náklady na zdravotné stavy použité v hodnoteniach NIHO č. 26A, 26B, 26C, 35A, 56 a 75. V daných hodnoteniach sa náklady na mesačný cyklus značne líšili, v priemere dosahovali nižšie hodnoty, než použil DR (Tabuľka 7). Náklady v hodnotení č. 35A vychádzajú z prieskumu spoločnosti PharmIn z roku 2020, ďalšie používali náklady z ešte starších podaní upravené NIHO. Keďže ide o staršie hodnotenia a zároveň priemerné náklady na stav DM1 vyšli nižšie než náklady v stave LRR, použili sme hodnoty, ktoré odrážajú tieto aspekty a logiku nárastu nákladov so zhoršením ochorenia. Táto zmena zvyšuje ICUR o 2,8-tis. € / QALY, avšak je spojená s neistotou.

Tabuľka 7: Náklady na zdravotné stavy v modeli - DR, priemer z relevantných NIHO hodnotení a nastavenie NIHO

	EF	LRR	DM1	DM2
<b>DR</b>	■	■	■	■
<b>Priemer v hodnoteniach NIHO*</b>	271 €	470 €	336 €	653 €
<b>NIHO nastavenie</b>	300 €	400 €	500 €	800 €

\* č. 26A, 26B, 26C, 35A, 56 a 75

Zdroj: [9, 32, 33, 30, 34, 35]

### 5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

V rámci spracovania grafických výstupov vo FEM model obsahuje samostatný hárok s grafmi, avšak z predloženého súboru nie je transparentné, z akých presných údajov grafy vychádzajú. Pri pokuse o replikáciu grafov na základe identifikovaných zdrojových dát a vlastného prepočtu sme získali vizuálne odlišné priebehy, čo naznačuje riziko nesúlady medzi prezentovanou vizualizáciou a podkladovými výpočtami.

Zároveň ku KM dátam zo štúdií v modelovaní následnej liečby neboli v predloženej dokumentácii poskytnuté údaje o počte pacientov v riziku, čo limituje overiteľnosť extrapolácie.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR zobrazuje Tabuľka 8.

Tabuľka 8: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	DUR + CHT	Neoadjuvantná CHT
<b>Roky života (nediskontované)</b>		
EF	■	■
LRR	■	■
DM1	■	■
DM2	■	■
<b>Spolu</b>	<b>11,98</b>	<b>10,26</b>
<b>QALY</b>		
EF	■	■
LRR	■	■
DM1	■	■
DM2	■	■
<b>Spolu</b>	■	■
<b>Náklady</b>		
<b>Pred progresiou (EF)</b>		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Monitoring	■	■
Ostatné náklady (HCRU)	■	■
<b>Po recidíve/progresii (LRR)</b>		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Monitoring	■	■
Ostatné náklady (HCRU)	■	■
<b>Vzdialené metastázy (DM1/DM2)</b>		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Monitoring	■	■
Ostatné náklady (HCRU)	■	■
<b>Nežiaduce udalosti a koniec života</b>		
Náklady na AE (celkom)	■	■
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■
<b>Spolu (celkové náklady)</b>	■	■
<b>DUR vs. Neoadjuvantná CHT</b>		
Inkrementálne prínosy (QALY)		■
Inkrementálne náklady (€)		■
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>40 272</b>
Prahová hodnota (€/QALY)		<b>72 043</b>

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

## 5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali nedostatky, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie nastavenie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženému DR voči neoadjuvantnej CHT. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. V zátvorke uvádzame vplyv na ICUR v prípade vypnutia danej zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa vplyvu na výsledok):

- parametrické modelovanie TP1 (EF→LRR) a TP2 (EF→DM) (piecewise, lognormal) namiesto aplikácie HR na EFS krivku (-8,0-tisíc €/QALY),
- zapnutie aplikovania SMR a nastavenie SMR = 1,25 (-3,7-tisíc €/QALY),
- úprava nákladov na zdravotné stavy (-2,4-tisíc €/QALY),
- úprava podielu pacientov s opakovanou liečbou imunoterapiou v stave LRR a DM (-1,4-tisíc €/QALY),
- zmena jednotkových nákladov DUR podľa aktuálne platného ZKL (zanedbateľný vplyv na ICUR).

## 5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie (Tabuľka 9) uvádzame výsledky v NIHO nastavení ekonomického modelu. V NIHO nastavení dosahuje perioperačný DUR voči neoadjuvantnej CHT ICUR vo výške 56,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 72,0-tisíc €/QALY. DUR dosahuje klinický prínos voči komparátoru ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €.

Liečivo DUR pri požadovanej výške úhrady 1 744,97 € za balenie 500 mg spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti. DR žiada o úhradu za liečivo DUR vo výške 1 744,97 € v súlade so ZKL platným k 08/2025. Podľa platného ZKL aktuálneho v čase vydania hodnotenia NIHO L192 (03/2026) je maximálna možná úhrada za liek Imfinzi vo výške 1 743,79 €. Z toho dôvodu sme v NIHO nastavení úhradu za DUR upravili na maximálnu možnú.

Pri výpočte maximálnej nákladovo efektívnej úhrady počítame výlučne s balením 500 mg (nie s kategorizovaným balením lieku Imfinzi 120 mg) v súlade so žiadosťou ID 37795.

Tabuľka 9: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

Výsledky	DUR + CHT	Neoadjuvantná CHT
<b>Roky života (nediskontované)</b>		
EF	■■■	■■■
LRR	■■■	■■■
DM1	■■■	■■■
DM2	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	10,91	9,49
<b>QALY</b>		
EF	■■■	■■■
LRR	■■■	■■■
DM1	■■■	■■■
DM2	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■
<b>Náklady</b>		
<b>Pred progresiou (EF)</b>		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Monitoring	■■■	■■■
Ostatné náklady (HCRU)	■■■	■■■

<b>Po recidíve/progresii (LRR)</b>		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Monitoring	■	■
Ostatné náklady (HCRU)	■	■
<b>Vzdialené metastázy (DM1/DM2)</b>		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Monitoring	■	■
Ostatné náklady (HCRU)	■	■
<b>Nežiaduce udalosti a koniec života</b>		
Náklady na AE (celkom)	■	■
Náklady na koniec života (terminal care)	■	■
<b>Spolu (celkové náklady)</b>	■	■
<b>DUR vs. Neoadjuvantná CHT</b>		
Inkrementálne prínosy (QALY)		■
Inkrementálne náklady (€)		■
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>56 026</b>
Prahová hodnota (€/QALY)		<b>72 043</b>

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

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

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

Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec podmienky uvedenej v časti 5.2).

Najvýznamnejšie zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

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

- Voľba parametrizácie pri extrapolácii EFS pre odvodenie prechodov TP1 a TP2, nakoľko viacero extrapolácií je obhájitelných (napr. lognormálna, log-logistické alebo pomocou generalizovaného gama rozdelenia) a môžu viesť k rozdielnym odhadom dlhodobých prínosov. Zvolená lognormálna parametrizácia v nastavení NIHO predstavuje optimistickjšie nastavenie.
- Predpoklad, že prínos perioperačného DUR časom nevyprchá.
- Predpoklad, že sa po 5 rokoch bez progresie je 95 % vyliečených.

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

- Neistota dlhodobého prínosu vyplývajúca z nezrelosti OS v štúdiu AEGEAN a modelovania celkového prežívania na základe EFS zo štúdie AEGEAN.
- Rozdelenie EFS udalostí medzi LRR a DM na základe fixných podielov (odvodzované z post-hoc analýz) v celom modelovanom horizonte.
- Rozdelenie pacientov na aktívnej liečbe v stave LRR a DM medzi liečebné režimy podľa externých údajov.
- Využitie viacerých externých zdrojov z populácií a časových období v následnej liečbe, ktoré nemusia byť plne porovnateľné s pacientmi po perioperačnej liečbe v štúdiu AEGEAN ani v klinickej praxi v SR.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

### 6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

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

- **Neakceptujeme** výpočet cieľovej populácie a jej projekciu v jednotlivých rokoch v predloženej modeli dopadu na rozpočet (BIM, z angl. budget impact model). Výpočet sme upravili vo viacerých bodoch, výsledky sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).
  - DR odvodzuje populáciu vhodných pacientov ako pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) z incidentných pacientov a pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) z prevalentných pacientov s karcinómom pľúc v roku 2026. Daný postup považujeme za metodicky nesprávny. Zároveň DR modeluje počet pacientov podľa kalendárnych rokov, preferujeme modelovanie nábehu podľa plávajúcich rokov. Odvodenie vhodnej populácie modelujeme nasledovne:
    - PSVL - predpokladáme, že v súčasnosti (rok 0) nie sú pacienti, ktorí by spĺňali kritériá navrhovaného indikačného obmedzenia, ktorí by boli aktuálne bez liečby a čakali na kategorizáciu DUR v perioperačnej liečbe NSCLC.
    - PBVL 1 – pacienti, ktorí majú v súčasnosti (rok 0) nižšie štádium a po sprogredovaní v rámci ročného obdobia budú spĺňať navrhované IO (rok 1). Ako bázu aplikujeme počet prevalentných pacientov v roku 2026 v nižších štádiách.
    - PBVL 2 – novodiagnostikovaní pacienti po rozšírení indikačného obmedzenia (rok 1): ako bázu aplikujeme počet incidentných pacientov v roku 2027.
  - Nastavenie cieľovej populácie v BIM sme oproti DR upravili v týchto bodoch (Tabuľka 11):
    - predpokladáme, že v roku 0 nevzniká populácia pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL = 0), t. j. neuvažujeme existenciu pacientov bez liečby, ktorí by v súčasnosti čakali na zaradenie perioperačného DUR.
    - Populáciu pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) sme rozdelili na dve zložky – pacienti, ktorí v čase zaradenia perioperačného DUR sprogredujú z nižších štádií (PBVL 1) a pacienti, ktorí budú v čase zaradenia novodiagnostikovaní (PBVL 2). Pre PBVL 1 vychádzame z prevalence karcinómu pľúc (6 037 pacientov v roku 0; [36]) a pre PBVL 2 z incidence karcinómu pľúc (3 320 pacientov v roku 1; [37]).
    - Do výpočtu sme doplnili podiel pacientov s „vysokým rizikom recidívy“ (85,29 % v súlade s údajmi v NIHO hodnotení 26A [9]), aby bola cieľová populácia konzistentná s navrhovaným IO.
    - Podiely jednotlivých štádií sme upravili podľa prieskumu spoločnosti Pharm-In [38], keďže ide o zdroj založený na údajoch zo SR (príp. Českej republiky), a preto je z hľadiska prenositeľnosti na podmienky VZP v SR vhodnejší. Pre PBVL 1 uvažujeme štádium I (■ ■ ■ %) a predpoklad ročnej miery progresie do štádií IIA–IIIB (N2) 23 % (názor odborníkov oslovených DR [10]), pričom rozdelenie progresie je ■ ■ ■ % do štádia IIA–IIB a ■ ■ ■ % do štádia IIIA–IIIB (N2) (Pharm-In [38]). Pre PBVL 2 uvažujeme podiel štádia IIA–IIB ■ ■ ■ % a podiel štádia IIIA–IIIB (N2) ■ ■ ■ % (Pharm-In [38]). Údaje o podieloch pacientov podľa štádií pochádzajú z podkladu predloženého pre NIHO hodnotenie lieku Tecentriq č. 26A [9].

- **Neakceptujeme** jednotkovú úhradu lieku Imfinzi použitú v BIM. Nastavenie sme upravili podľa aktuálneho platného ZKL na úhradu za 500 mg balenie vo výške 1 743,79 € v súlade s nastavením FEM (Tabuľka 13 a Tabuľka 14).
- **Akceptujeme s neistotou** predloženú penetráciu trhu. DR penetráciu nastavuje na 70 % v 1. roku, 80 % v 2. roku a 85 % v 3. roku, pričom ide o odhad na základe vstupov od odborníkov [10]. Neistota vyplýva najmä z predpokladu vysokej penetrácie už v 1. roku. Podľa vyjadrení odborníkov pre NIHO je zatiaľ v praxi limitovaná skúsenosť s perioperačnou imunoterapiou, preto môže byť reálny nábeh pomalší a/alebo finálna penetrácia nižšia.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Imfinzi do ZKL od 09/2026.
- **Akceptujeme** ostatné uvažované nastavenia aplikované v BIM, ktoré sú v súlade s FEM.

Tabuľka 11: Odvodenie cieľovej populácie – NIHO nastavenie

R.č.	Pacienti	Podiel	Rok 0*	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Zdroj
<b>PBVL 1 - sprogredovaní</b>									
a	Karcinómom pľúc - prevalencia	-	6 037	6 087	6 088	6 089	6 090	6 091	NIHO HODNOTENIE 69B [36]
b = % podiel * a	NSCLC	<b>84,86%</b>	5 123	5 165	5 166	5 167	5 168	5 169	NIHO HODNOTENIE 69B [36]
c = % podiel * b	EGFR/ALK neg	<b>76,15%</b>	3 901	3 933	3 934	3 935	3 935	3 936	NIHO HODNOTENIE 26A [9]
d = % podiel * c	<b>Vysoké riziko recidívy</b>	<b>85,29%</b>	3 327	3 355	3 355	3 356	3 357	3 357	NIHO HODNOTENIE 26A [9]
e = % podiel * d	Štádium I								Prieskum Pharm-In [38]
f = % podiel * e	Ročná miera progresie do št. IIa-IIIb (N2)								Názor odborníkov oslovených DR [10]
g = % podiel * f	Z toho štádium IIa a IIb								Prieskum Pharm-In [38]
h = % podiel * g	Podiel resekovaných pacientov								Názor odborníkov oslovených DR [10]
i = % podiel * h	<b>Vhodní na perioperačnú liečbu</b>								Názor odborníkov oslovených DR [10]
j = % podiel * i	Z toho štádium IIIa a IIIb (N2)								Prieskum Pharm-In [38]
k = % podiel * j	Podiel resekovaných pacientov								Názor odborníkov oslovených DR [10]
l = % podiel * k	<b>Vhodní na perioperačnú liečbu</b>								Názor odborníkov oslovených DR [10]
m = i + l	<b>Vhodní na perioperačnú liečbu spolu</b>								súčet
n = % podiel * m	Podiel pacientov na platinovej liečbe	<b>100,00%</b>							Názor odborníkov oslovených DR [10]
<b>PBVL 2 - novodiagnostikovaní</b>									
o	Karcinómom pľúc - incidencia	-	-	3 320	3 349	3 377	3 402	3 430	NOR [37]
p = % podiel * o	NSCLC	<b>84,86%</b>	-	2 817	2 842	2 866	2 887	2 911	NIHO HODNOTENIE 69B [36]
q = % podiel * p	EGFR/ALK neg	<b>76,15%</b>	-	2 145	2 164	2 182	2 198	2 216	NIHO HODNOTENIE 26A [9]
r = % podiel * q	<b>Vysoké riziko recidívy</b>	<b>85,29%</b>	-	1 830	1 846	1 861	1 875	1 890	NIHO HODNOTENIE 26A [9]
s = % podiel * r	Štádium IIa a IIb								Prieskum Pharm-In [38]
t = % podiel * s	Podiel resekovaných pacientov								Názor odborníkov oslovených DR [10]

R.č.	Pacienti	Podiel	Rok 0*	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Zdroj
u = % podiel * t	Vhodní na perioperačnú liečbu								Názor odborníkov oslovených DR [10]
v = % podiel * r	Štádium IIIA a IIIB (N2)								Prieskum Pharm-In [38]
w = % podiel * v	Podiel resekovaných pacientov								Názor odborníkov oslovených DR [10]
x = % podiel * w	Vhodní na perioperačnú liečbu								Názor odborníkov oslovených DR [10]
y = u + x	Vhodní na perioperačnú liečbu spolu								súčet
z = % podiel * y	Podiel pacientov na platinovej liečbe	100,00 %							Názor odborníkov oslovených DR [10]
	<b>SPOLU PBVL</b>								

\* Počet prevalentných/incidentných pacientov s karcinómom pľúc: rok 0 = štatistické údaje pre rok 2026, rok 1 = štatistické údaje pre rok 2027 atď.

Tabuľka 12: Počet liečených pacientov – NIHO nastavenie

	Rok 0	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Spolu počet vhodných pacientov						
Penetrácia trhu						
Počet liečených pacientov						

Zdroj: FER a prepočty NIHO

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

Odhadujeme dopad na verejné zdravotné poistenie za liečbu liekom Imfinzi (DUR) v kombinácii s neoadjuvantnou CHT pri aktuálne platnej úhrade podľa ZKL (02/2026) 1 743,79 € za balenie DUR 500 mg (a 419,30 € za balenie DUR 120 mg) v treťom roku od rozšírenia indikačného obmedzenia (25 – 36 mesiacov) vo výške ■■■ € (z toho náklady na DUR ■■■ €) a čistý dopad liečby liekom DUR vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov v cieľovej populácii. Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO zobrazuje Tabuľka 13 a Tabuľka 14.

Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady na liek Imfinzi pri oficiálnej = nákladovo efektívnej úhrade (1 744 €)*</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na neoadj. CHT v kombinácii s intervenciou	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Hrubý dopad pri oficiálnej = nákladovo efektívnej úhrade</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu neoadj. CHT	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Čistý dopad pri oficiálnej = nákladovo efektívnej úhrade</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

\* Úhrada v ZKL k 1.3.2026, DR požadoval oficiálnu úhradu ZKL k 1.8.2025.

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

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
<b>Náklady na liek Imfinzi pri oficiálnej = nákladovo efektívnej úhrade (1 744 €)*</b>	■	■	■
Náklady na neoadj. CHT v kombinácii s intervenciou	■	■	■
<b>Hrubý dopad pri oficiálnej = nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu neoadj. CHT	■	■	■
<b>Čistý dopad pri oficiálnej = nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■

\* Úhrada v ZKL k 1.3.2026, DR požadoval oficiálnu úhradu ZKL k 1.8.2025.

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### 7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta zo štúdie AEGEAN ukázali, že pridanie perioperačného DUR k štandardnej neoadjuvantnej CHT prináša zlepšenie prežívania bez udalosti a vyššiu mieru patologickej kompletnej odpovede oproti samotnej CHT. Očakávaným prínosom pre pacientov pri implementácii je najmä znižovanie rizika relapsu a predĺženie obdobia bez návratu ochorenia, čo zároveň má zároveň odďalovať alebo znižovať pravdepodobnosť potreby následnej systémovej liečby v metastatickom štádiu (s vyššou dlhodobou záťažou pre pacienta).

Straty na zdraví sú viazané na prídavnú toxicitu chemo-imunoterapie, pričom pri DUR ide najmä o imunitne podmienené nežiaduce reakcie a reakcie súvisiace s podaním, ktoré môžu vyžadovať prerušenie/ukončenie liečby

a systémové kortikosteroidy či ďalšiu imunosupresiu. Z etického hľadiska je podstatné, že tieto riziká sú predvídateľné a manažovateľné, ak je zabezpečený aktívny monitoring a pacient je včas poučený o symptómoch a potrebe promptného kontaktu so zdravotníckym tímom.

Neidentifikovali sme etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch predmetnej technológie.

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

Ide o potencionálne kuratívny prístup, ktorý je podľa názoru odborníkov vnímaný ako klinicky zmysluplný pre vhodne vybraných pacientov (časť 9) a naplňuje podľa nich medicínsku potrebu vzhľadom na nedostupnosť štandardne hrađených neo/perioperatívnych imunoterapeutických režimov). Zároveň však posúva rozhodovanie výraznejšie pred operáciu a zvyšuje nároky na včasnú, koordinovanú indikáciu v multidisciplinárnom tíme, vrátane skorého molekulárno-genetického došetrenia (v praxi aj cez MDT/ komplexného onkologického centra (KOC) pri potrebe NGS).

Hodnotovou výzvou je najmä udržanie dôvery a integrity rozhodovania pri režime, ktorý vyžaduje prísne dodržiavanie indikačných kritérií a dobré vysvetlenie dlhodobej stratégie (neoadjuvantná + adjuvantná fáza) ešte pred chirurgickým zákrokom. Prakticky to kladie vyšší dôraz na konzistentnú komunikáciu v tíme a s pacientom, aby sa minimalizovali rozdiely v prístupe medzi pracoviskami.

Z pohľadu profesijnej zodpovednosti sa zvyšujú nároky na bezpečné vedenie liečby a manažment imunitne podmienených reakcií (monitoring, včasné prerušenie/ukončenie podľa znášanlivosti).

### **7.1.3 Rovnosť (F0012)**

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

Odborníci uvádzajú, že v hodnotenej indikácii neoadjuvantná imunoterapia aktuálne nie je dostupná v SR a existuje nenaplnená medicínska potreba v neo/perioperačnej imunoterapii. Z pohľadu rovnosti v prístupe môže byť limitom, že liečba vyžaduje včasné molekulárno-genetické vyšetrenie a MDT rozhodovanie, pričom komplexné NGS testovanie nie je štandardne dostupné (indikované cez MDT komplexného onkologického centra). To môže znevýhodniť pacientov v prostrediach s horšou dostupnosťou diagnostiky/MDT kapacít.

## **7.2. Organizačné aspekty**

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

Organizačne je kritické včasné molekulárno-genetické vyšetrenie z biopsie (minimálne na vylúčenie EGFR mutácií/ALK preskupení), čo zvyšuje nároky na koordináciu medzi pneumológom, patológom, rádiológom, hrudným chirurgom a klinickým onkológom (vrátane logistiky vzoriek a plánovania MDT).

Podanie DUR prebieha v zdravotníckom zariadení ako intravenózna liečba vedená onkologickým tímom. Oproti samotnej neoadjuvantnej CHT pribúda príprava infúzie DUR, súbežné podávanie DUR pred operáciou a následne adjuvantná monoterapia po resekcii, 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)**

Rozhodovanie o spôsobilosti pacienta, voľbe perioperačnej stratégie a načasovaní liečby prebieha najmä pred plánovaným chirurgickým zákrokom na špecializovaných pracoviskách v rámci MDT. Odborníci zdôrazňujú potrebu indikovať neoadjuvantnú/perioperačnú liečbu až po určení štádia ochorenia a zohľadnení resekability a rizikového profilu pacienta. Zavedenie perioperačnej imunoterapie zároveň posúva zapojenie klinického onkológa do skoršej fázy rozhodovania.

Potrebné je splniť indikačné kritériá, z čoho vyplýva potreba výsledkov biopsie a výsledok (molekulárneho) profilu nádoru s vylúčením EGFR/ALK alterácií [14].

Z návrhu podmienok úhrady vyplýva, že preskripcia je viazaná na odbornosť ONK a úhrada je podmienená predchádzajúcim súhlasom zdravotnej poisťovne. Okrem klinického rozhodnutia je teda potrebné rátať aj s administratívnym krokom pred začatím liečby. Ukončenie liečby sa riadi klinickými udalosťami a bezpečnosťou podľa SPC: v neoadjuvantnej fáze do progresie vylučujúcej definitívny chirurgický zákrok alebo do neprijateľnej toxicity; v adjuvantnej fáze do recidívy, neprijateľnej toxicity alebo maximálne do 12 cyklov po operácii (v režime AEGEAN: 4 cykly pred operáciou a následne do 12 cyklov po operácii) [12].

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

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

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia a neidentifikovali sme pacientsky vstup špecificky k hodnotenej indikácii.

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

Neidentifikovali sme informácie, že by v podmienkach SR existovali systémové bariéry v prístupe k súčasnej štandardnej liečbe v hodnotenej indikácii (neoadjuvantná CHT). Odborníci však vo vstupoch pre NIHO poukazujú na to, že zásadným problémom je nedostupnosť perioperačnej imunoterapie v rámci VZP.

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

V porovnaní so samotnou neoadjuvantnou CHT zvyšuje perioperačný režim záťaž pre pacienta najmä logisticky. Pribúdajú plánované ambulantné návštevy a kontroly počas neoadjuvantnej fázy so súbežným podávaním DUR a následne pokračuje adjuvantná fáza po resekcii. To môže mať dopad na pracovnú dochádzku, potrebu sprievodu a organizáciu bežného režimu, najmä ak sa objavia imunitne podmienené nežiaduce reakcie vyžadujúce doplňujúce vyšetrenia alebo liečbu.

Na druhej strane, ak DUR zníži pravdepodobnosť relapsu, môže to pre pacienta znamenať dlhšie obdobie bez intenzívnej onkologickej liečby pri recidíve a s tým spojenú vyššiu šancu udržať pracovné a sociálne fungovanie.

### **7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)**

Perioperačná stratégia vyžaduje jednotnú a konzistentnú komunikáciu naprieč pneumológom, hrudným chirurgom a klinickým onkológom, aby pacient rozumel celému liečebnému plánu. Je potrebné pacientovi zrozumiteľne vysvetliť jednotlivé kroky perioperačnej liečby (diagnostika, rozhodnutie MDT, neoadjuvantná fáza, operácia a adjuvantná fáza), 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 pri ich príznakoch má neodkladne kontaktovať lekára. Podobne by mali byť komunikované informácie o reakciách súvisiacich s podaním infúzie a o potrebe pravidelného monitoringu.

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

Zraniteľnejšie sú skupiny s vyšším rizikom komplikácií alebo s obmedzenou toleranciou liečby: pacienti s významnými komorbiditami, s horšou výkonnosťou, so závažnými pľúcnymi ochoreniami a pacienti so stavmi, pri ktorých môže byť imunoterapia rizikovejšia (najmä aktívne/nekontrolované autoimunitné ochorenia alebo potreba systémovej imunosupresie). Tieto skupiny boli typicky aj obmedzované exklúznymi kritériami v klinickom skúšaní, dostupné údaje sú teda obmedzené [12].

Podanie DUR nie je odporúčané u tehotných žien, pred podaním počas dojčenia sa má zvážiť pomer prínosov a rizík pre dieťa a ženu.

### **7.4. Právne aspekty**

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

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Imfinzi (durvalumab) a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 37450. Dostupné 30.6.2025 z: [kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37450](https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37450). Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] ZER, A., AHN, M.-J., BARLESI, F., et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(11):1245–1262. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.003. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-early-stage-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer>.
- [3] Oravcová H., Piovarči I.: Liečivo alektinib (Alecensa) na adjuvantnú liečbu pacientov s ALK-pozitívnym nemalobunkovým karcinómom pľúc po kompletnej resekcii nádoru. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL157; 2025; Bratislava: NIHO.
- [4] NATIONAL CANCER INSTITUTE. PDQ NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT — HEALTH PROFESSIONAL VERSION. Aktualizované 15. mája 2025. Dostupné na: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>.
- [5] COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS; International Association for the Study of Lung Cancer; Association for Molecular Pathology. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. 2018. Dostupné na: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/molecular-testing-guideline-for-the-selection-of-lung-cancer-patients-for-treatment-with-tyrosine-kinase-inhibitors>.
- [6] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2025. Dostupné na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- [7] XENOPHONTOS, E., et al. Definition of resectable stage III non-small cell lung cancer: A systematic review from EORTC lung cancer group. *Lung Cancer*. 2025;207:108671. doi:10.1016/j.lungcan.2025.108671. Dostupné na: <https://www.lungcancerjournal.info/action/showCitFormats?doi=10.1016%2Fj.lungcan.2025.108671&pii=S0169-5002%2825%2900563-X>.
- [8] GOLDSTRAW, P., CHANSKY, K., CROWLEY, J., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/>.
- [9] Grajcarová, L., Tomek, F., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [10] DR. Prieskum názoru odborníkov k žiadosti. ID 37450. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny portálu kategorizácie. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37450>.
- [11] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov. Bratislava: MZ SR; 2025. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.
- [12] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Imfinzi (durvalumab). Product information – Summary of Product Characteristics. EMA, 2025. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>.
- [13] CLINICALTRIALS.GOV. A Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). NCT03800134. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03800134>.
- [14] ASTRAZENECA. Clinical Study Protocol D9106C00001 (AEGEAN) – protokol (suplement k publikácii Heymach JV, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875). Dostupné na: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2304875/suppl\\_file/nejmoa2304875\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2304875/suppl_file/nejmoa2304875_protocol.pdf).
- [15] HEYMACH JV, HARPOLE D, MITSUDOMI T, et al. Supplementary Appendix k publikácii: Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875. Dostupné na: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2304875/suppl\\_file/nejmoa2304875\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2304875/suppl_file/nejmoa2304875_appendix.pdf).
- [16] HEYMACH, J. V., HARPOLE, D., MITSUDOMI, T., et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2023;389(18):1672–1684. doi:10.1056/NEJMoa2304875. Dostupné na: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875>.
- [17] HEYMACH JV, HARPOLE D, MITSUDOMI T, et al. OA13.03 Perioperative durvalumab for resectable NSCLC (R-NSCLC): Updated outcomes from the phase 3 AEGEAN trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(10 Suppl):S38–S39. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.069. Dostupné na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086424009432>.
- [18] Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gao S, Urban L, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable NSCLC: Updated Outcomes from the Phase 3 AEGEAN Trial. *World Conference on Lung Cancer (WCLC)*; 2024. Dostupné na:

<https://medcomms.project.mimsit.net/wp-content/uploads/sites/6/2024/09/WCLC-2024-AEGEAN-EFS-Update-John-Heymach-Slides-HK-10848.pdf>

- [19] DINDO, D., DEMARTINES, N., CLAVIEN, P.-A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205–213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. Dostupné na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1360123/pdf/20040800s00003p205.pdf>.
- [20] 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. 10/2017. Dostupné na: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>.
- [21] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Durvalumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer: final draft guidance committee papers. London: NICE; 2025. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1030/evidence/final-draft-guidance-committee-papers-pdf-13620105904>.
- [22] SENAN S, BRADE A, WANG L-H, ET AL. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 2016; 34(9):953–962. doi:10.1200/JCO.2015.64.8824. Dostupné online z: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.8824>.
- [23] SPIGEL, D. R., FAIVRE-FINN, C., GRAY, J. E., et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(12):1301–1311. doi:10.1200/JCO.21.01308. Dostupné na: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01308>.
- [24] HUNG, M. S., WU, Y. F., CHEN, Y. C. Efficacy of chemoradiotherapy versus radiation alone in patients with inoperable locally advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16167. doi:10.1097/MD.00000000000016167. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277121/>.
- [25] WONG, M. L., McMURRY, T. L., STUKENBORG, G. J., et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*. 2016;102:108–117. doi:10.1016/j.lungcan.2016.11.002. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987578/>.
- [26] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné online z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>.
- [27] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Final draft guidance – Durvalumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer. London: NICE; September 2024. 29 p. (Technology appraisal guidance TA1030; document 674). Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1030/documents/674>.
- [28] JANSSEN-HEIJNEN, M. L., VAN STEENBERGEN, L. N., STEYERBERG, E., VISSER, O., DE RUYSSCHER, D. K., GROEN, H. J. Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(3):496–502. doi:10.1097/JTO.0b013e318241f80b. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246194/>.
- [29] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection (review of TA761) [ID5120]. Final draft guidance: committee papers. London: NICE; 2024. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1043/documents/committee-papers-2>.
- [30] Červenová L., Kráľovič N., Kralovičová K., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 56; 2024; Bratislava: NIHO.
- [31] ANDREAS, S., CHOUAID, C., DANSON, S., SIAKPERE, O., BENJAMIN, L., EHNESS, R., et al. Economic burden of resected (stage IB–IIIA) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: a retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer*. 2018. doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.007. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961557/>.
- [32] Bačik A., Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1  $\geq 50\%$  TC alebo  $\geq 10\%$  nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [33] Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; 2023; Bratislava: NIHO.

---

[34] Varga V., Palenčár M., Šeliga L., Kozák D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35A; 2023; Bratislava: NIHO.

[35] Oravcová H., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 75; 2024; Bratislava: NIHO.

[36] Varga V., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 69B; 2024; Bratislava: NIHO.

[37] NÁRODNÉ CENTRUM ZDRAVOTNÍCKYCH INFORMÁCIÍ (NCZI). Národný onkologický register. Dostupné na: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/uvod>.

[38] Ondrušová, M., Kyselicová, A., Suchanský, M.: Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru priedušiek a pľúc v SR. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 04042022456, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2022.

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup klinického odborníka A

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.</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	MUDr Branislav Bystrický
Názov organizácie	Onkologická klinika FN Trenčín Slovenská onkologická spoločnosť
Pracovná pozícia	Primár a prednosta Podpredseda SOS
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov.
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. HR<0.70-0,75 pri primárnom ciele štúdie  2. Zlepšenie pCR o 10 %, ORR o 15-20%  3. Áno, ESMO MCBS A

<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nevieam, treba zistiť podľa počtu pl. resekcí pre Ca hradených ZP</li> <li>2. Všetci pacienti mali benefit, max bol u pozit PD- L1</li> </ol>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Žiadne off-label</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších línách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> <li>5. Ako sa postupuje pri výbere liečebného postupu u pacienta s resekovateľným NSCLC (neoadjuvatná, perioperačná alebo adjuvatná liečba)? Prebieha rozhodovanie o liečbe v iných časových bodoch – t.j. o perioperačnej/neoadjuvantnej liečbe pred resekciami, zatiaľ čo o adjuvantnej liečbe až po resekcii?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostika: pneumológ, internista, následne BSC + biopsia/EBUS, alebo CT-Biopsia, CT staging, operácia alebo chemoRT, alebo neoadj CHT s následnou operáciou. Vhodné vyšetrenie molekulárneho profilu, CT/PET staging,...</li> <li>2. Adj. CHT +/- imunoterapia, neoadj CHT sólo</li> <li>3. Používame ESMO a NCCN, ktoré sú up-to-date</li> <li>4. Pri progresii CHT+/-imunoterapia (dľa histológie a PD-L1)</li> <li>5. O neoadj liečbe sa zväčša rozhoduje ako súčasť medziodborového tímu (onkológ, chirurg, rádiológ). O adjuvancii rozhoduje onkológ po operácii na základe TNM stagingu a histológie.</li> </ol>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Ambulantne Klinický onkológ</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>T.č. neoadjuvatná imunoterapia nieje dostupná v SR</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Nutné mol.-gen. vyšetrenie ešte pred neoadjuvantnou/perioperačnou CHT+imunoterapiou</p>
<p><b>G0009</b></p>	<p>Klinický onkológ</p>

Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skoré vyšetrenie mol.-gen. profilu z biopsie</li> <li>• Načasovanie perioperačnej liečby</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab v štúdií AEGEAN signifikantne zlepšil EFS pri resektabilnom NSCLC</li> <li>• ESMO MCBS A – najvyššie v kuratívnom settingu</li> <li>• Existuje nenaplnená medicínska potreba – v SR chýba možnosť neoadjuvantnej/perioperačnej imunoterapie (hocíjakým preparátom)</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinického odborníka sme preto požiadali o konzultáciu doplnujúcich otázkach prostredníctvom elektronickej komunikácie:

**1. Dochádza vo Vašej praxi k situácii, že pacient po neoadjuvantnej chemoterapii podstúpi po operácii opäť adjuvantnú liečbu (chemoterapiu/imunoterapiu)?**

Ak áno, približne u akého podielu (%) pacientov po neoadjuvancii takáto potreba adjuvantnej liečby nastáva?

**Tabuľka 1 – Podiel pacientov po neoadjuvancii a operácii s adjuvantnou systémovou liečbou**

	Odhad (%)
Operovaní pacienti s akoukoľvek adjuvantnou liečbou	10
Operovaní pacienti bez adjuvantnej liečby	90
<b>Spolu</b>	<b>100</b>

**2. Z pacientov, ktorí podstúpili neoadjuvantnú liečbu, operáciu a adjuvantnú liečbu (v otázke 1), približne aké percento pripadá na jednotlivé typy adjuvantnej liečby?**

**Tabuľka 2 – Rozdelenie typu adjuvantnej systémovej liečby po neoadjuvancii a operácii**

	Odhad (%)
Neoadjuvancia → operácia → adjuvantná <b>chemoterapia</b>	0
Neoadjuvancia → operácia → kombinácia <b>chemoterapie a imunoterapie</b>	0
Neoadjuvancia → operácia → adjuvantná <b>imunoterapia</b>	10
<b>Spolu</b>	<b>100</b>

**3. Používa sa na Vašom pracovisku u pacientov po neoadjuvantnej liečbe a resekcii NSCLC aj adjuvantná rádioterapia? Ak áno, skôr samostatne alebo v kombinácii so systémovou liečbou (chemoterapia/imunoterapia)?**

skor samostatne, R1 resekcia, N2 ochorenie...

**4. Zároveň by nás stručne zaujímalo, ako na Vašom pracovisku typicky prebieha adjuvantná liečba po resekcii NSCLC (štandardné režimy, počet cyklov, orientačná dĺžka liečby).**

a. Inými slovami, ak ste v otázke 2 uviedli % do tabuľky 2, prosím uveďte stručne príklady daných režimov.

Vid tabuľka 2 - t.c. neoadj CHT solo, potom operacia, a približne u 10% PDL1>50%, bez EGFR/ALK/ROS1 mutácii mozeme dať adjuvantnú imunoterapiu - atezolizumab

Gro pacientov ide na solo neoadj CHT a následne operacia (napr. vo Vysných Hagoch, etc). Potom už zväčša sa neindikuje ďalšia chemo, občas ešte RT...

Keďže vo FN Trenčín nie je hrudná chirurgia, vhodnejšie bude otázky smerovať na centra s hrudníkovou chirurgiou a pľúcny multidisciplinárny meetingom....

**5. Máte na Vašom pracovisku skúsenosť s re-treatmentom (opätovným nasadením imunoterapie) u pacientov po resekcii NSCLC (napr. po ukončení alebo prerušení neoadjuvantnej a/alebo adjuvantnej imunoterapie v rámci perioperačnej liečby) pri následnej recidíve/progresii? Ak áno, v akých situáciách ho zvažujete a preferovali by ste túto možnosť v praxi? Zároveň by nás zaujímalo, či je podľa Vášho názoru na Slovensku reálne tento postup štandardne realizovať (z hľadiska dostupnosti a úhrad). Ak by ste tento postup preferovali využívať, prosíme aj o orientačný odhad, u akého podielu (%) takýchto pacientov by v praxi re-treatment prichádzal do úvahy.**

Nie, adjuv atezolizumab je tu kratko ( a navyše pre veľmi úzku skupinu pacientov...). Neoadj IO nie je hrazená, takže asi nikto nemá takúto skúsenosť

Viem si predstaviť re-challenge / re-treatment po DFI > 12m od skončenia adjuv imunoterapie, u high PDL1+ pac.

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

### Vstup klinického odborníka B

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

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

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

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na [www.niho.sk](http://www.niho.sk).

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- 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, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neuvoľzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

**O Vás**

Vaše meno	MUDr. Michal Urda, PhD.
Názov organizácie	<b>FNsP F.D.Roosevelta Banská Bystrica</b>
Pracovná pozícia	Klinický onkológ, pneumológ a ftizeológ, primár pneumologického oddelenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> <del>zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov</del> <input type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. EFS 2. Signifikantné zlepšenie EFS 3. Áno
<b>A0023</b> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 175 ročne 2. Skupina vhodných pacientov je presne definovaná v klinickom skúšaní AEGEAN
<b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nevyužívame durvalumab off label
<b>A0025, A0024, B0001</b> Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? <ol style="list-style-type: none"> <li>Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> <li>Ako sa postupuje pri výbere liečebného postupu u pacienta</li> </ol>	1. Jedná sa o pacientov s potenciálne operabilným NSCLC, diagnostikovaní sú väčšinou kombináciou CT + bronchoskopia (alternatívne punkčná biopsia pod CT kontrolou) 2. Alternatívou je málo efektívna neoadjuvantná CHT s následnou chirurgiou, prípadne chirurgia s následnou adjuvantnou CHT (zlomok pacientov dostane ešte následnú th. atezolizumabom - ImPower 010) 3. Nie, riadime sa ESMO odporúčaniami (ako členská krajina EÚ) 4. IO+CHT, IO mono-th., prípadne CHT (IO=CIT)

<p>s resekovateľným NSCLC (neoadjuvatná, perioperačná alebo adjuvatná liečba)? Prebieha rozhodovanie o liečbe v iných časových bodoch – t.j. o perioperačnej/neoadjuvantnej liečbe pred resekciou, zatiaľ čo o adjuvantnej liečbe až po resekcii?</p>	<p>5. O neoadjuvantnej a perioperačnej liečbe sa musí rozhodnúť pred operačným výkonom, ideálne v rámci multidisciplinárneho tímu. O adjuvantnej th. sa rozhoduje až s výsledkami histológie (prípadne genetického testovania) pooperačne.</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Onkologickú liečbu (či už neoadjuvantnú, perioperačnú, adjuvantnú) aplikuje klinický onkológ – ambulantne, prípadne počas hospitalizácie</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Situácia je neuspokojivá, alarmujúca. Na SVK absentuje možnosť hradenej neoadjuvantnej prípadne perioperačnej IO liečby (imuno-th.) pri NSCLC Operovanosť NSCLC je na SVK neuspokojivo nízka. II-III KŠ NSCLC majú pooperačne vysokú mieru recidív. Potreba neoadjuvantnej prípadne perioperačnej liečby IO+CHT je vysoká.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Predpokladom správnej implementácie perioperačnej IO+CHT je fungovanie multidisciplinárnych tímov na pracoviskách Hrudníkovej chirurgie (UNB Ružinov, UNM Martin, FNsP F.D.Roosevelta Banská Bystrica, NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy, UNLP+VOÚ Košice).</p> <p>Za neetickú považujem aktuálnu absenciu úhrady, vzhľadom k tomu, že liečba má kuratívny potenciál.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkológ ako súčasť multidisciplinárneho tímu.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absencia plošného skriningu rakoviny pľúc u fajčiarov, ktorý by zvýšil záchyt operabilných štádií a znížil úmrtnosť na NSCLC</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na SVK absentuje možnosť hradenej neoadjuvantnej prípadne perioperačnej IO (resp. IO+CHT) liečby (imuno-th.) pri NSCLC</li> <li>• II-III KŠ NSCLC majú pooperačne vysokú mieru recidív</li> <li>• Perioperačná liečba IO+CHT znižuje mieru recidív (EFS) u operovaných pacientov s NSCLC II-III KŠ</li> <li>• U hranične operabilných nálezov má IO+CHT potenciál umožnenia operácie s kuratívnym zámerom</li> <li>• Liečbu by mal podávať klinický onkológ po prehodnotení nálezu v rámci multidisciplinárneho tímu chirurgie (UNB Ružinov, UNM Martin, FNsP F.D.Roosevelta Banská Bystrica, NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy + POKO Poprad, UNLP+VOÚ Košice)</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinického odborníka B sme preto požiadali o konzultáciu dopĺňujúcich otázkach (rovnakých ako u klinického odborníka A, viď vyššie) prostredníctvom elektronickej komunikácie.

**Odpoveď:**

Vzhľadom k žalostnej dostupnosti imuno-th. pre skoré štádiá NSCLC na SVK je odpovedanie na Vami položené otázky veľmi problematické a získané "dáta", budú podľa môjho názoru vysoko nepresné a zavádzajúce.

Klinické situácie, ktoré v otázkach vykresľujete sú hypoteticky možné, rozhodne však nie sú kvantifikovateľné.

Ak adjuvantnou imunoterapiou rozumiete podávanie ICI po kompletnom (R0) odstránení nádoru krátko po chirurgickom výkone, na SVK je dostupný s úhradou len atezolizumab u high-expresorov PD-L1 v KŠ II-III., po absolvovaní 4 cyklov adjuvantnej CHT. Žiadna iná možnosť adjuvantnej imunoterapie na SVK dostupná nie je.

Dochádza vo Vašej praxi k situácii, že pacient po neoadjuvantnej chemoterapii podstúpi po operácii opäť adjuvantnú liečbu (chemoterapiu/imunoterapiu)? **Neoadjuvantná CHT je na SVK využívaná relatívne málo. Situácia "neoadjuvantná CHT>>>operácia>>>adjuvantná CHT" je možná, avšak veľmi zriedkavá. Situácia "neoadjuvantná CHT>>>operácia>>>adjuvantná imunoterapia" je s úhradou na SVK nemožná.**

V tabuľke 2 je s úhradou možná len **"Neoadjuvancia → operácia → adjuvantná chemoterapia"**

Používa sa na Vašom pracovisku u pacientov po neoadjuvantnej liečbe a resekcii NSCLC aj adjuvantná rádioterapia? **Ak bola resekcia nádoru nedostatočná (ergo nebola R0), hypoteticky môže pacient podstúpiť postoperative radiation therapy (PORT).**

Ak áno, skôr samostatne alebo v kombinácii so systémovou liečbou (chemoterapia/imunoterapia)? **Ak Vami vyššie vytvorená situácia "neoadjuvantná liečba>>>chirurgia>>>PORT" zlyhá, následne bude pacient s veľkým predpokladom liečený následnou onkologickou systémovou liečbou. Nebude sa však jednať o "adjuvantnú" liečbu.**

Zároveň by nás stručne zaujímalo, ako na Vašom pracovisku typicky prebieha adjuvantná liečba po resekcii NSCLC (štandardné režimy, počet cyklov, orientačná dĺžka liečby). **4 cykly CHT na báze platiny, najčastejšie s vinorelbinom, jeden cyklus trvá 3 týždne**

Máte na Vašom pracovisku skúsenosť s re-treatmentom (opätovným nasadením imunoterapie) u pacientov po resekcii NSCLC (napr. po ukončení alebo prerušení neoadjuvantnej a/alebo adjuvantnej imunoterapie v rámci perioperačnej liečby) pri následnej recidíve/progresii? **Na SVK nie je s úhradou dostupná žiadna neoadjuvantná ani perioperačná imunoterapia...**

Ak áno, v akých situáciách ho zvažujete a preferovali by ste túto možnosť v praxi? **Klinicky v prípade recidívy ochorenia po resekcii a napríklad perioperačnej imuno-th. by som v hypotetickej rovine uvažoval o re-treatmente ICI v prípade, ak by bol časový odstup od ukončenia perioperačnej liečby a v novom ložisku by bola verifikovaná napríklad vysoká expresia PD-L1. V tejto situácii by som re-treatment považoval za správny.**

Zároveň by nás zaujímalo, či je podľa Vášho názoru na Slovensku reálne tento postup štandardne realizovať (z hľadiska dostupnosti a úhrad). **Nie, na SVK je tento postup aktuálne s úhradou nereálny.**

Ak by ste tento postup preferovali využívať, prosíme aj o orientačný odhad, u akého podielu (%) takýchto pacientov by v praxi re-treatment prichádzal do úvahy. **Slovo "preferovali" je nesprávne, správne je "v klinicky relevantnom prípade by sme tento postup volili". Kvantifikácia pochopiteľne nie je možná..**

## Vstup klinickej odborníčky C

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

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

### O Vás

Vaše meno	MUDr. Milada Veselá, MPH.
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinov
Pracovná pozícia	Zástupca prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	

### Zdravotný problém a opis liečiva

<p><b>B0002</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> <li>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinicky relevantné ukazovatele pri liečbe sú závery klinického skúšania. Ukazuje sa, že perioperačné režimy majú lepšie výsledky v klinických skúšaní ako neoadjuvantné režimy. Potvrzuje to aj multicentrická randomizovaná štúdia AEGAN, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, fázy III., ktorá potvrdila účinnosť skúmaného liečiva durvalumab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny ako neoadjuvantná liečba, kde po chirurgickom zákroku nasledovala monoterapia durvalumabom. Pri analýze EFS (DCO: 10. mája 2024) bol medián sledovania EFS 25,9 mesiacov.</li> <li>2. Výsledky klinických skúšaní a registrácia liečby EMA, ESMO odporúčania : sú dostatočnou zárukou klinickej významnosti hodnoteného liečiva. V súčasnosti v tejto indikácii nie sú kategorizované v SR iné možnosti perioperačnej liečby .</li> </ol>
--	---

	<p>3. V porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou vidím významný klinický prínos hodnoteného liečiva. V SR máme možnosť iba neoadjuvantnej chemoterapie, čo je menej efektívna liečba. Pridanie durvalumabu k neoadjuvantnej chemoterapii významne zvyšuje pravdepodobnosť úplnej patologickej odpovede (17,2% vs 4,3%). DFS ( prežívanie bez ochorenia) cca 34% zníženie rizika recidívy/úmrtia pri podávaní durvalumabu.</p>
<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 170 ( hrubý odhad, nemám k dispozícii štatistiky)</p> <p>2. Predpokladám, že všetci pacienti v dobrom výkonnostnom stave s resekovateľným NSCLC, bez aberácií EGFR/ALK sú vhodní na liečbu. Nevhodní sú všeobecne iba pacienti s kontraindikáciami k imunoterapii.</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Hodnotené liečivo sa nepoužíva v off label indikáciách.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> <p>5. Ako sa postupuje pri výbere liečebného postupu u pacienta s resekovateľným NSCLC (neoadjuvatná, perioperačná alebo adjuvatná liečba)? Prebieha rozhodovanie o liečbe v iných časových bodoch – t.j. o perioperačnej/neoadjuvantnej liečbe pred resekciami, zatiaľ čo o adjuvantnej liečbe až po resekcii?</p>	<p>1. Ochorenie je diagnostikované biopsiou : najčastejšie bronchoskopicky pneumológom ( ochorenie je často centrálné uložené a dostupné bronchoskopicky) alebo menej často transtorakálnou punkciou s pomocou CT vyšetrenia</p> <p>2. V súčasnej klinickej sa nepoužívajú žiadne komparátory. Nie je kategorizovaná žiadna perioperačná liečba. Používa sa štandardná liečba neoadjuvantnou chemoterapiou, ktorá je oproti kombinovaným režimom s imunoterapiou menej účinná.</p> <p>3. Nie je klinická potreba, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO odporúčaní, ktoré sú veľmi kvalitné a spracované najlepšími odborníkmi.</p> <p>4. Po perioperačných režimoch je pacient v kompletnej remisii, kde nepotrebuje liečbu. Ak pacient po perioperačnej liečbe sprogreduje do stavu metastatická rekurencia, je možné predpokladať retreatment imunoterapiou : konzistentne ako bolo referované po adjuvantnej liečbe atezolizumabom pre NIHO: v hodnotení NICE v Anglicku odborníci uvažovali o retreatmente po 12 mesiacoch, podľa držiteľa registrácie v Českej republike uvažovali odborníci o retreatmente po 18 mesiacoch – prikláňam sa k intervalu konzistentne s úvahou v Českej republike.</p> <p>5. Základom rozhodovania je multidisciplinárny tím ( MDT). Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (ESMO) uznáva prístupy založené na rozhodnutiach MDT ako štandard pre vysokokvalitnú starostlivosť o NSCLC a zdôrazňuje dôležitosť individuálneho hodnotenia v multidisciplinárnom prostredí. MDT sa skladá z viac ako 5 špecialistov ( odbory hrudníková chirurgia, klinická onkológia, radiačná onkológia, intervenčná pneumológia, intervenčná rádiológia, intenzívna</p>

	<p>medicína). Hrudný chirurg musí byť zapojený do celého procesu. Ide o pacientov v štádiu II- IIIB. Tieto kritériá MDT spĺňa iba UNB Bratislava Ružinov v spolupráci s NOU a pracoviskom Nitra Zobor, UN Banská Bystrica v spolupráci s hrudníkovou chirurgiou Martin a VOU Košice.</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne.</p>
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Doteraz neexistuje kategorizovaná alternatíva perioperačnej liečby.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>V dnešnej dobe, keď sa začína klásť dôraz na prevenciu onkologických ochorení, implementuje sa program preventívnych prehliadok na zachytenie pľúcneho karcinómu, bola by veľká škoda, keby sme nepostupovali v kontinuite dosiahnutia kompletnej remisie podávaním perioperačných režimov. Taktó dosiahneme vyšší počet kompletných remisíí, veľa pacientov po ukončení liečby môže žiť plnohodnotný život. Vieme, že liečba pokročilého karcinómu pľúc je náročná a v metastatickom štádiu nevyliciteľná.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkológ v centrách, kde je aj hrudníková chirurgia, aby sa zachovala kontinuita liečby: <b>UNB Bratislava Ružinov</b> v spolupráci s <b>NOU, Nitra Zobor</b> je v MDT spolupráci s UNB Bratislava Ružinov, <b>UN Banská Bystrica</b> v spolupráci s hrudníkovou chirurgiou Martin a <b>VOU Košice</b>.</p>
<b>Ďalšie problémy</b>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<p>nie</p>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderná perioperačná liečba, ktorá zahŕňa neoadjuvantnú liečbu, adjuvantnú liečbu, je pilierom úspechu dosahovania kompletných remisíí u tak náročne liečiteľného ochorenia, akým je karcinóm pľúc. Nevyužiť túto možnosť považujem za trestuhodné, nakoľko je celosvetová snaha dosiahnuť lepšie výsledky u tohto vysoko smrteľného ochorenia. Rakovina pľúc je celosvetovo významnou zdravotnou záťažou s vysokou chorobnosťou a úmrtnosťou súvisiacou s ochorením. Predstavuje 11,4 % (2,206 milióna) prípadov rakoviny a 18 % úmrtí na rakovinu na celom svete, čo z nej robí najčastejšiu príčinu úmrtí na rakovinu u mužov a tretiu najčastejšiu príčinu u žien.</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinickú odborníčku C sme preto požiadali o konzultáciu doplnujúcich otázok (rovnakých ako u klinického odborníka A, viď vyššie) prostredníctvom elektronickej komunikácie.

**Odpoveď:**

Odpovedať na dané otázky je veľmi ťažké, pretože v súčasnosti nemáme dobré možnosti perioperačnej liečby.

1. Pacientov s neoadjuvantnou chemoterapiou je veľmi málo, pretože táto liečba je málo efektívna, často dochádza k progresii ochorenia. Takže ju používame tak málo, iba v ojedinelých prípadoch. Vo výnimočných prípadoch konzultujeme NOU, kde je určitá možnosť podania nivolumabu v neoadjuvancii - cca 1 prípad ročne.
2. Ak je po neoadjuvantnej liečbe pacient operovaný, je dôležité klinické štádium, ktoré hodnotí patológ z resekátu. Ak ide o štádium IB a viac je zvažovaná a indikovaná adjuvantná liečba.
3. Percentuálne údaje čerpajte z pracovísk v Európe, kde sa takéto liečby podávajú. V SR nemôžeme postupovať podľa ESMO guidelines, pretože nie sú kategorizované perioperačné režimy.
4. Adjuvantná rádioterapia sa nepoužíva, ale je možnosťou. Bola v minulosti používaná často, ale je to liečba, ktorá má aj nežiaduce účinky vo forme postradiačných pneumonitíd, zníženia DLCO a iných pľúcnych parametrov.
5. Adjuvantná liečba po radikálnej resekcii NSCLC prebieha u nás: štádium IB je často bez adjuvannej chemoterapie, pretože ochorenie nenesie známky rizika. Štádiá II-III prebieha adjuvantná chemoterapia (platinový režim najčastejšie s vinorelbinom, celkovo 4 cykly) a možná je aj liečba cieleňá pri pozitivite EGFR (ozimertinib) a liečba pri pozitivite PD-L1 nad 50% atezolizumab.
6. Retreatment imunoterapie sme na našom pracovisku nepodávali.
7. K možnostiam retreatmentu imunoterapie treba pristupovať individuálne. Preferujem konzultáciu so ZP, kde klinický onkológ zdôvodní v danom prípade racionalitu liečby. Preto sa stále vraciam k téme centralizácie špecializácií v rámci klinickej onkológie. Špecialisti na liečbu karcinómu pľúc vedia zhodnotiť racionalitu retreatmentu. Téma karcinómu pľúc je náročná, menia sa často odporúčania podľa registrácií liečiv v priebehu roka.

### **9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov**

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

### **9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov**

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

### **9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie**

S DR sme v procese hodnotenia liečiva DUR v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a ani prostredníctvom žiadostí o súčinnosť (elektronickou poštou).