

Liečivo atezolizumab (Tecentriq) v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s hepatocelulárnym karcinómom.

Hodnotenie zdravotníckej technológie

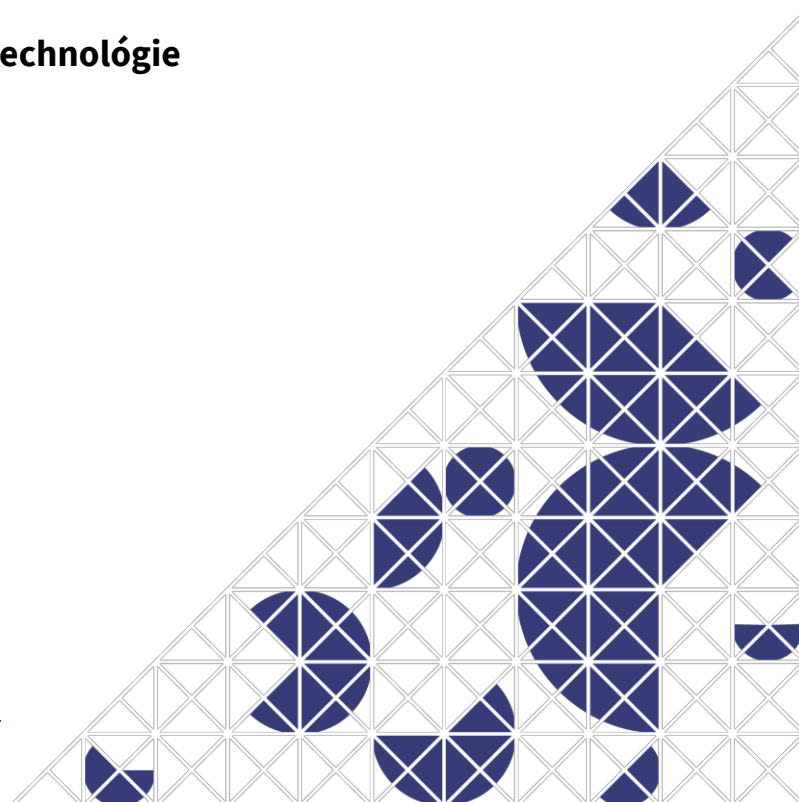
Číslo žiadosti:
26645

ATC skupina:
L01FF05

ŠÚKL kód:
5268C

Publikované dňa:
18.4.2023

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 26D /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	32
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	38
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	38
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	38
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	48
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	51
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	52
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	52
6.2. Základný scenár predložený DR	52
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	63
7.1. Etická analýza	63
7.2. Organizačné aspekty	64
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	64
7.4. Právne aspekty.....	65
8. Zdroje.....	67
9. Apendix	69
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	69
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	71
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	71

9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov	71
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	72
9.6. Validita klinických štúdií.....	74

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	11
Tabuľka 2 Hodnotenie úrovne metabolickej funkcie pečene podľa Child-Pugh.....	19
Tabuľka 3 Percentuálna miera prežívania podľa Child Pugh skóre	19
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	27
Tabuľka 5 Porovnanie intervencií úrovne 1 - HR OS.....	30
Tabuľka 6 Analýza subpopulácií - HR OS (data cut-off 2020)	30
Tabuľka 7 Analýza subpopulácií - HR PFS (data cut-off 2020)	31
Tabuľka 8 Porovnanie intervencií úrovne 1 - HR PFS	31
Tabuľka 9 Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli >10% v klinickej štúdií IMBrave150	33
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	40
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	42
Tabuľka 12: Prehľad kvality života podľa času do smrti v ekonomickom modeli	44
Tabuľka 13 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT.....	46
Tabuľka 14: výsledky základného scenára predloženého DR	48
Tabuľka 15: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	50
Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	50
Tabuľka 16 Odhad zaradenia pacientov z odhadu incidencie do jednotlivých štádií podľa BCLC klasifikácie.....	54
Tabuľka 17 odhad DR počtu pacientov vhodných na liečbu intervenciou ATZ+BEVA	55
Tabuľka 18 odhad incidencie pacientov vhodných na liečbu ATZ+BEVA v rokoch 2022-2028 v štádiu BCLC C	55
Tabuľka 19 odhad pacientov z incidencie 2022-2028 užívajúcich ATZ+BEVA v štádiu BCLC B.....	55
Tabuľka 20 Predpokladaný počet z incidencie 2022-2028 pacientov vhodných na liečby ATEZO+BEVA, úvodne diagnostikovaných v štádiu BCLC 0-A.....	56
Tabuľka 21 Odhad celkového počtu liečených pacientov v rokoch 2022-2028.....	56
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky [REDACTED]	56
Tabuľka 23 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR rozpočítané na obdobia [REDACTED]	57
Tabuľka 24 Vhodní pacienti na liečbu ATZ+BEVA podľa kritérií liečby sorafenibom a Child-Pugh A.....	58
Tabuľka 25 Vhodní pacienti na liečbu ATZ+BEVA podľa kritérií liečby sorafenibom a Child-Pugh A s vírusovou etiológiou.....	58
Tabuľka 26 Odhad pacientov podľa incidencie NCZI vhodných na liečbu ATZ+BEVA - NIHO scenár	58
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –scenár [REDACTED]	60
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár [REDACTED]	60
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – doplnkový scenár [REDACTED]	61
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – doplnkový scenár [REDACTED]	62
Tabuľka 31: NMA Checklist validity	74

Obrázky

[REDACTED] Obrázok 1 klasifikácia rozsahu primárneho tumoru podľa AJCC	19
[REDACTED] Obrázok 2 Klasifikácia Barcelona Clinic Liver Cancer a liečebné odporúčania podľa EASL	21
Obrázok 3 Aktualizovaný výber liečby pre BCLC C z roku 2021- position paper EASL	21
Obrázok 4 Výber liečby podľa BCLC štádia - ESMO.....	22

Obrázok 5 prehľad terapií vstupujúcich do NMA	29
Obrázok 6 Porovnanie zhoršenia kvality života v čase	32
Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ+BEVA v ukazovateli OS	41
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene sorafenib v ukazovateli OS	41
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ+BEVA v ukazovateli PFS	42
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene sorafenib v ukazovateli PFS (v prípade selekcie neproporčných rizík)	43
Obrázok 11: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre ATEZO	45
Obrázok 12: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre BEVA	45
Obrázok 13: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre sorafenib	46
Obrázok 14 Vývoj incidencie v rokoch 1997-2012	53
Obrázok 15 Odhad vývoju incidencie diagnózy C22	53

Použité skratky

AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATZ	atezolizumab
BCLC	Barcelona Liver Cancer Clinic
BEVA	bevacizumab
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CT	Computer tomography
DR	Držiteľ registrácie
EASL	Európska asociácia pre štúdium pečene
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HCC	Hepatocelulárny karcinóm
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Magnetická rezonancia
MRI	Magnetická rezonancia
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	nealkoholová steatohepatitída

NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Prežívanie do progresie
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TTP	Time to progression - Čas do progresie
USG	Ultrasonografia
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Tecentriq v indikácii liečby pacientov v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, **pokiaľ** nedôjde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie a zároveň držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [REDACTED] eur za balenie v prípade, ak [REDACTED] čo zodpovedá [REDACTED] zľave oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. [REDACTED]
- Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.. Zároveň, z dôvodu stredne vysokej neistoty pri odhadovaní výšky dlhodobého prínosu odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške [REDACTED], čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [REDACTED]

Zároveň požadujeme upraviť indikačné obmedzenie nasledovne:

- Vetu „Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.“ nahradiť vetou „**Liečba je hradená do straty klinického prínosu, alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.**“.
- Doplniť vetu: „**Liečba je hradená iba pre pacientov s vírusovou etiológiou ochorenia.**“.

Odôvodnenie

- Hepatocelulárny karcinóm (HCC) v pokročilom štádiu je v súčasnosti nekuratívne ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich očakávané prežívanie. Aktuálne hradená liečba pokročilého alebo neresekovateľného HCC nezodpovedá najnovším medzinárodným štandardom.
- **NIHO na základe klinických dát navrhuje zúženie indikácie na pacientov, ktorí majú vírusovú etiológiu ochorenia.** Atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom (ATZ+BEVA) dosiahol v porovnaní so sorafenibom a lenvatinibom [REDACTED] v ukazovateli celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) u pacientov, ktorí mali inú, ako vírusovú etiológiu ochorenia.
- **NIHO na základe klinických dát a nastavenia farmako-ekonomického modelu navrhuje hradenie ATZ+BEVA do straty klinického prínosu.** V klinickej štúdií, z ktorej DR modeluje prínosy aj pre účely tohto hodnotenia (IMBrave150) bol ATZ+BEVA podávaný až do straty klinického prínosu. Nastavenie modelu a celý výpočet nákladovej efektívnosti ATZ+BEVA predpokladá podávanie do straty klinického prínosu.
- **ATZ+BEVA preukázal v klinickom skúšaní u pacientov klinicky relevantné prínosy oproti sorafenibu a lenvatinibu, pričom nevedol k zásadnému zvýšeniu toxicity voči sorafenibu. Údaje o bezpečnosti voči lenvatinibu DR nedodal.**
 - V štúdií IMBrave150 pacienti užívajúci ATZ+BEVA dosiahli štatisticky významne lepšie výsledky mortality v porovnaní s pacientmi užívajúcimi sorafenib. Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) pre OS bol 0,66 (95% CI, 0,52 – 0,85). Mediánové OS bolo pri sorafenibe 13,4 mesiacov a na ATZ+BEVA 19,2 mesiacov.
 - V štúdií IMBrave150 bolo stratifikované HR pre prežívanie do progresie (PFS, z angl. progression free survival) ATZ+BEVA vs. sorafenib 0,65 (95% CI 0,53-0,81). Medián času do progresie bol pri sorafenibe 4,3 mesiacov a u ATZ+BEVA 6,9 mesiacov.
 - V aktualizovanej NMA z mediánu sledovania 15,6 mesiaca vyplýva, že intervencia ATZ+BEVA je v ukazovateli OS štatisticky signifikantne lepšia, ako sorafenib [REDACTED]

a štatisticky signifikantne lepšia ako lenvatinib [redacted]. V ukazovateli PFS je ATZ+BEVA lepší ako sorafenib [redacted] a [redacted].

- DR v NMA realizoval analýzu, v ktorej skúmal účinnosť intervencie ATZ+BEVA podľa etiológií ochorenia, pričom zistil, že v skupine, u ktorých HCC predchádzali nevírusové ochorenia, bol ATZ+BEVA v porovnaní s komparátormi [redacted].
 - Bezpečnostný profil ATZ+BEVA a sorafenibu bol v štúdií IMBrave150 porovnateľný, v ramene s ATZ+BEVA malo 88% pacientov nežiaducu udalosť, v ramene so sorafenibom 95%. DR nepredložil porovnanie bezpečnosti voči lenvatinibu, preto nebolo možné porovnať bezpečnostný profil ATZ+BEVA voči tomuto komparátoru.
 - ATZ+BEVA v štúdií IMbrave150 preukázala nižšiu relatívnu mieru poklesu kvality života oproti sorafenibu v čase. Riziko zhoršenia kvality života na hodnotenej liečbe bolo znížené o 37 %. Porovnanie ostatných ukazovateľov kvality života nie je k dispozícii, NMA analýza ani štúdie ich nezahŕňajú. DR nepredložil štúdiu alebo NMA porovnávajúcu ukazovatele kvality života ATZ+BEVA voči lenvatinibu.
- **Tecentriq pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Držiteľ registrácie predložil ekonomický model, v ktorom Tecentriq dosiahol voči sorafenibu ICUR na úrovni [redacted] a voči lenvatinibu ICUR na úrovni [redacted]. DR na základe ním predloženého ekonomického modelu potrebuje poskytnúť zľavu [redacted] oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 890,77 eur. V predloženom modeli NIHO identifikovalo viacero závažných nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia). Na základe NIHO hodnotenia dosahuje Tecentriq výsledný ICUR voči sorafenibu vo výške **124-tisíc eur / 1 QALY**, a voči lenvatinibu vo výške **60-tisíc eur / 1 QALY** pričom prahová hodnota je **54,3-tisíc eur / 1 QALY**.

Aby Tecentriq bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne maximálne [redacted].

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur [redacted]. Neistota vyplýva najmä zo spôsobu odvodzenia PFS a OS lenvatinibu. DR odhaduje krivky prežívania aplikovaním HR na krivky PFS a OS ATZ+BEVA zo štúdie IMbrave150. Podľa hodnotenia anglického NICE nemožno predpokladať proporcionalitu rizík, ktorá je potrebná pre použitie jednej hodnoty HR.

- **Dopad na rozpočet v nastavení NIHO**
Predpokladáme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške [redacted] eur a čistý dopad kombinácie ATZ + BEVA vo výške [redacted] eur za predpokladu ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy (ak sa zohľadní aj neistota) bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] eur, pričom čistý dopad Tecentriqu v kombinácii s bevacizumabom po zarátaní nahrádzanej liečby bude [redacted] eur.

Dopad na rozpočet v doplnkovom scenári NIHO

[redacted]

Odhady sú v oboch scenároch spojené s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov v jednotlivých štádiách BCLC a zároveň pomeru výskytu vírusovej etiológie.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.09.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	5.10.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	12.01.2023
Prerušenie konania č. 1	14.12.2022 – 08.01.2023 (13.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 08.01.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	08.02.2023 – 13.02.2023 (07.02.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 13.02.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	22.02.2023 – 27.02.2023 (21.02.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 27.02.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 4	08.03.2023 – 03.04.2023 (07.03.2023 bola zverejnená výzva č. 4, 03.04.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	18.04.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňujúce prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo ATZ (liek Tecentriq) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pokročilého alebo neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo ATZ (liek Tecentriq) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ATZ (liek Tecentriq)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MKCH-10¹: C22.0- Karcinóm pečenej buniek • MeSH²: Carcinoma, Hepatocellular <p>Populácia podľa EMA: Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom boli autorizované na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom (HCC), ktorí predtým nedostali systémovú liečbu.</p> <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Dospelí pacienti v kombinácii s bevacizumabom na liečbu neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu s pečeneovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu.</p> <p>Liečivo sa má podľa SPC u pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným HCC podávať v kombinácii s BEVAom v dávkovaní:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne <p>ATZ sa má podávať v poradí pred BEVAom, keď sa podávajú v ten istý deň.</p> <p>Požadované indikačné a preskripčné obmedzenie: DR požaduje kategorizáciu balenia 1200mg infúzneho roztoku, užívaného každé 3 týždne v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečeneovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu.</p>
--------------------------------	---

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>DR požaduje hradiť terapiu do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov alebo do vzniku nezládnuteľnej toxicity.</p> <p>Hradenú liečbu požaduje podmieniť predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti-1 (anti-programmed death-ligand 1, PD-L1), ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.</p> <p>Liečivo sa má podľa SPC u pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným HCC podávať v kombinácii s bevacizumabom v dávkovaní:</p> <p>840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne</p> <p>Bevacizumab je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor) (rhu Mab VEGF) pripravená rekombinantnou technológiou na bunkách ovaria čínskych škrečkov.</p> <p>BEVA sa má podľa SPC (lieku Tecentriq) v kombinácii s atezoluzimabom podať v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti každé 3 týždne.</p> <p>MeSH: atezolizumab, bevacizumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sorafenib (sorafenib je multikinázový inhibítor, ktorý znižuje proliferáciu nádorových buniek a inhibuje rast a angiogénu nádorov) ● Lenvatinib (multikinázový inhibítor, podobne ako sorafenib). <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov vysokorizikového nmCRPC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: sorafenib, lenvatinib</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Doba do zhoršenia kvality života ● HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30³.
<p>Bezpečnosť</p>	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p>

³ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

	<ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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 (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu 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).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstup od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov SPC, hodnotenie NICE a ďalšie zdroje.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Dňa 3.12.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od SMC.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 23.11.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (AB) a kontrolované druhým (DK) alebo (MP).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 5.12.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli (13.1.2023) oslovení zástupcovia Slovenskej onkologickej spoločnosti.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 18.11.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna organizácia.

Vysvetlenie ku 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 a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

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

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 a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. 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 hradeným 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. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. 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 vyčieraním 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. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
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?
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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1,2]

Zhubné nádory pečene predstavujú šiesty najčastejšie diagnostikovaný typ rakoviny a tretiu najčastejšiu príčinu úmrtia na nádorové ochorenie. Podľa údajov GLOBOCAN bolo v roku 2020 celosvetovo diagnostikovaných 906 000 prípadov a zaznamenaných 830 000 úmrtí. Podľa publikovaných údajov sú hodnoty incidencie aj mortality 2- až 3-krát vyššie v mužskej populácii, pričom v tejto podskupine predstavuje 5. najčastejšie diagnostikované onkologické ochorenie a 2. najčastejšiu príčinu úmrtia na nádorové ochorenie.

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je agresívny tumor, primárny nádor pečene, ktorý sa zvyčajne rozvinie pri chronickom ochorení pečene, najmä u pacientov s cirhózou spôsobenou požívaním alkoholu, chronickou infekciou vírusom hepatitídy B alebo C alebo steatohepatitídou, ktorá nie je spojená s alkoholom (NASH). Cirhóza z nozologického hľadiska predstavuje štrukturálnu prestavbu pečňového parenchýmu, v nadväznosti na pokročilú fibrózu, spojenú so zánikom pôvodnej architektúry tkaniva a poruchou jeho funkcie. Tento proces je dlhodobý klinicky bezpríznakový. Pri postupnej progresii dochádza k poklesu a zhoršeniu metabolickej funkcie pečene a prezentácii komplikácii (ascites, encefalopatia, žltáčka, ezofageálne varixy a vznik HCC).

Ochorenie má štyri štádiá podľa škály Barcelona clinic liver cancer (BCLC) 0-A, B, C a D. Primárne faktory, ktoré odlišujú jednotlivé štádiá sú metabolická funkcia pečene podľa stupnice Child-Pugh, rozsah nádoru a výkonnostného stavu pacienta.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [2]

Rizikové faktory pre HCC súvisia s ochoreniami ako hepatitída B,C, NASH či abúzus alkoholu, ktoré vedú k cirhóze pečene a tá následne ku HCC (90% všetkých HCC predchádza cirhóza pečene). Hepatitída B môže v podmienkach Európy za zhruba 10-15% prípadov všetkých HCC[3]. Vyšší podiel na HCC v Európe predstavuje hepatitída typu C (podieľa sa až na 60% všetkých HCC⁴). Najvýraznejšie rastúci rizikový faktor vzniku HCC v Európe je abúzus alkoholu. V Európe môže abúzus alkoholu za 15-30% všetkých HCC, v oblastiach východnej Európy môže abúzus za viac, ako 50% prípadov HCC. NASH a nealkoholové tukovatenie pečene (NAFLD- z ang. Non-alcoholic fatty liver disease) predstavujú rizikový faktor s najviac vzrastajúcou incidenciou najmä v rozvinutých krajinách, kde toto ochorenie zapríčiňuje 25% z prevalencie HCC, v menej rozvinutých krajinách zhruba 20%.

Z rizík, ktoré vyplývajú zo životného štýlu dominujú najmä fajčenie a pravidelné užívanie alkoholu, ktoré vedú v zvýšení oxidatívneho stresu a zvýšeniu rizika vzniku HCC (v prípade fajčiarov je zvýšenie relatívneho rizika o 7,9, v prípade abúzerov alkoholu je to až dvojnásobné). Ďalšími rizikovými faktormi sú obezita (1,5 až 4-násobné zvýšenie rizika vývoja) a diabetes mellitus (2- až 3-násobné zvýšenie rizika).

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)[2]

Počiatkové symptómy tumoru sú spravidla mierne a často sa spočiatku nepripisujú tumoru, ale cirhóze, ktoré HCC predchádza, nakoľko príznaky HCC sú podobné tým, ktoré pacienti zažívajú pri cirhóze. U pacientov s HCC sa v počiatku zvyčajne môžu vyvinúť znaky dekompenzácie pečene (napr. krvácanie z varixov alebo ascites) v dôsledku rozšírenia HCC do pečeňových alebo portálnych žíl ako počiatkový prejav nádoru. Môžu sa vyskytnúť symptómy ako únava, nechutenstvo, žltacka a bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, no tie sú často rovnako prítomné pri základnej neonekologickej diagnóze. Zriedkavo môže byť prvým príznakom náhla brušná bolesť, vzniknutá v dôsledku ruptúry nádoru s následným krvácaním do dutiny brušnej. Prvé príznaky tohto ochorenia môžu vychádzať aj z metastatického rozsevu ako je dyspnoe (pri pľúcnych metastázach) alebo výrazná bolesť kostí (v prípade kostných metastáz). Okrem toho sa môže vyskytnúť rad paraneoplastických syndrómov, najčastejšie: hyperkalcémia, trombocytóza, erytrocytóza, hypoglykémia, rovnako ako rad kožných paraneoplastických prejavov: pemfigus, pityriasis rotunda, porfyria cutanea tarada.

Miera prežívania a závažnosť ochorenia sa líši v závislosti od štádia diagnózy. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s malým počtom komorbidít a zachovanou funkciou pečene, ktorí majú malé izolované HCC obmedzené na pečeň, majú najpriaznivejšiu mieru prežitia a sú najviac schopní profitovať z potenciálne kuratívnych terapií vrátane ablácie, resekcie a transplantácie. [5] U pacientov v skorých štádiách je medián prežívania >60 mesiacov (BCLC 0-A), strednom štádiu 20 mesiacov (BCLC B), pokročilom štádiu 11 mesiacov (BCLC C) a terminálnom <3 mesiace (BCLC D). [8]

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [2]

Pacienti s HCC sú typicky asymptomatickí po celé mesiace až roky (prípadne pociťujú symptómy podobné symptómom cirhózy), takže akonáhle sa objavia príznaky, ochorenie je zvyčajne diagnostikované neskoro, čo vedie k významnému zaťaženiu nádorom a zvýšenej pravdepodobnosti pokročilého ochorenia. Pri diagnostike má pokročilé ochorenie 58,2% pacientov. [6]

Štandardným diagnostickým postupom po objavení príznakov je 4-fázové kontrastné CT, MRI s gadoxetovou kyselinou (kontrastná látka). Problémom oboch zobrazovacích modalít (CT aj MRI) je aj výrazný pokles senzitivity v prípade nádorov do veľkosti 10 mm oproti objemnejším nádorom (10-20mm), kedy senzitivita klesá zhruba o polovicu pri oboch zobrazovacích metódach (CT (31% vs 82%), MR (48% vs 88%)). [7]

Guideliny EASL odporúčajú prípade malých lézií (do 10 mm) použitie MRI, v prípade nejasného výsledku diagnostický manuál odporúča použiť v 2. kroku modalitu, ktorá nebola použitá v primodiagnostike, až následne prehodnotiť biopsizáciu. U nádorov nad túto hranicu postačuje obvykle jedna zo zmienovaných diagnostických modalít, u pacientov so suspektnými nodularitami s priemerom pod 10mm guideliney odporúčajú sledovanie pomocou USG (a 4 mesiace) a v prípade rastu CT alebo MRI. [8]

Liečba hepatocelulárneho karcinómu závisí od rozsahu nádoru, funkcie pečene či výkonnostného stavu pacienta.

Rozsah tumoru je klasifikovaný na základe TNM klasifikácie podľa American Joint Committee on Cancer (AJCC). Na základe parametrov T-(rozsah primárneho tumoru), N- (postihnutia lymfatických uzlín) a M (prítomnosti vzdialených metastáz) sa ochorenie klasifikuje do štádií IA-IVB, ako je uvedené na obrázku 1.

Obrázok 1 klasifikácia rozsahu primárneho tumoru podľa AJCC

Primary tumor (T)		Regional lymph nodes (N)		Distant metastases (M)	
T1a	Solitary tumor ≤2 cm with/without vascular invasion	Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	M0	No distant metastasi
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion	N0	No regional lymph node metastasis	M1	Distant metastasis
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion or multifocal tumors, none >5 cm	N1	Regional lymph node metastasis		
T3	Multifocal tumors at least one of which is >5 cm				
T4	Single tumor or multifocal tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum				
Stage					
Stage IA	T1a	N0	M0		
Stage IB	T1b	N0	M0		
Stage II	T2	N0	M0		
Stage IIIA	T3	N0	M0		
Stage IIIB	T4	N0	M0		
Stage IVA	Any T	N1	M0		
Stage IVB	Any T	Any N	M1		

Zdroj:[2]

Úroveň metabolickej funkcie pečene býva zvyčajne ovplyvnená základným ochorením, ktoré viedlo k vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Na hodnotenie tohto ukazovateľa sa v klinickej praxi najčastejšie používa klasifikácia Child-Pugh, ktorá stratifikuje pacientov so zlyhávaním pečene do 3 kategórií podľa sérových hodnôt bilirubínu a albumínu, protrombínového času, rozsahu ascitu a pokročilosti hepatálnej encefalopatie. Prehľad skórovacieho systému je uvedený v Tabuľke 2. Stratifikácia do stupňov A-C a vplyvu na 1 a 2-ročné prežívanie sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 2 Hodnotenie úrovne metabolickej funkcie pečene podľa Child-Pugh

Ukazovateľ		1 bod	2 body	3 body
Hodnota bilirubínu, μmol/L (mg/dL)		< 34 (< 2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Sérový albumín, g/dL		> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
Alebo	Protrombínový čas, prolongácia (s)	< 4.0	4.0–6.0	> 6.0
	INR	< 1.7	1.7–2.2	> 2.2
Ascites		Žiadne	Mierny – (alebo supresovaný medikamentáciou)	Stredný až závažný (alebo refraktórny)
Hepatálna encefalopatia		Žiadne	Stupeň I–II	Stupeň III–IV

Zdroj: [2]

Tabuľka 3 Percentuálna miera prežívania podľa Child Pugh skóre

Bodov	Stupeň	Jednoročné prežívanie	Dvojiročné prežívanie
5–6	A	100%	85%
7–9	B	80%	60%
10–15	C	45%	35%

Zdroj: [2]

Výkonnostný stav pacienta, ako posledný z indikátorov, podľa ktorého sa volí postup liečby zobrazuje aktuálnu funkčnú rezervu organizmu a ovplyvnenie schopnosti vykonávania aktivít pacienta (od bežných denných aktivít až

po namáhavé činnosti, prípadne fixáciu na lôžko). Výkonnosť stav komplexne hodnotí obmedzenie pacienta nielen základnou onkologickou diagnózou, ale aj pridruženými ochoreniami a predchorobím (napr. predošlé operácie limitujúce jeho aktivitu, pokročilé chronické ochorenia a pod.). Zvyčajne sa používa klasifikácia podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ktorá delí pacientov do štádií 0 (bez limitácie vo všetkých aktivitách) až 5 (smrť).

- ECOG PS 0 – pacient úplne aktívny, viac-menej ako pred ochorením
- ECOG PS 1 – pacient nevie vykonávať ťažkú fyzickú prácu, ale ostatné činnosti môže
- ECOG PS 2 – pacient je aktívny viac ako polovicu dňa, vie sa o seba postarať, ale nemôže pracovať
- ECOG PS 3 – pacient je v posteli alebo na stoličke viac ako pol dňa, potrebuje asistenciu pri bežných činnostiach
- ECOG PS 4 – pacient je v posteli alebo na stoličke celý čas a vyžaduje zabezpečenie kompletnej starostlivosti [9]

Liečba pacienta (A0025) [2]

Medzinárodné odporúčania

- Liečebné odporúčania EASL

Liečebné odporúčania EASL sú z roku 2018 a vychádzajú z klasifikácie pacientov podľa BCLC. Podľa rozsahu nádorového ochorenia, výkonnosťného stavu a metabolickej funkcie pečene (Child-Pugh skóre) opísaných v časti „Diagnostika ochorenia (A0024)“, sú pacienti stratifikovaní do 5 štádií podľa systému BCLC.

Štádia BCLC 0-A sú podľa guidelineu liečené rádio-frekvenčnou abláciou (mikrovlnná ablácia, či kryoablácia sa podľa DR na rozdiel od zahraničia na SR nepodáva).

Štádium BCLC B je indikované na paliatívnu lokálnu (TACE) terapiu. Jej podstatou je intraartériová infúzia cytostatika nasledovaná selektívnou embolizáciou artérie vyživujúcej nádor, čím sa docieli synergický cytotoxický a ischemický efekt na nádorové tkanivo. Na Slovensku je najčastejšie používaná tzv. konvenčná TACE, pri ktorej dochádza k aplikácii cytostatika v lipiodolovej emulzii (v slovenských centrách doxorubicín, alternatívou sú epirubicín, cisplatina a miriplatina) nasledovanej embolizačným agensom.

BCLC C je indikované na systémovú terapiu (ako systémová terapia je v pokročilom štádiu (BCLC C) v poslednom dostupnom guidelinee EASL z roku 2018 odporúčaný sorafenib, pretože liek ATZ+BEVA bol autorizovaný na použitie na HCLC až v septembri 2020 [10]. EASL neskôr vzhľadom na túto skutočnosť odporúčanie v dokumente „position paper“ aktualizoval, ako je uvedené na Obrázku Obrázok 3 Aktualizovaný výber liečby pre BCLC C z roku 2021-position paper EASL. [11]

V štádiu BCLC D je podľa odporúčaní EASL indikovaná symptomatická terapia, pričom medián prežívania u týchto pacientov je do 3 mesiacov.

Prehľad jednotlivých štádií s kritériami a odporúčaniami terapie podľa EASL sú uvedené na obrázku 2.

Obrázok 2 Klasifikácia Barcelona Clinic Liver Cancer a liečebné odporúčania podľa EASL

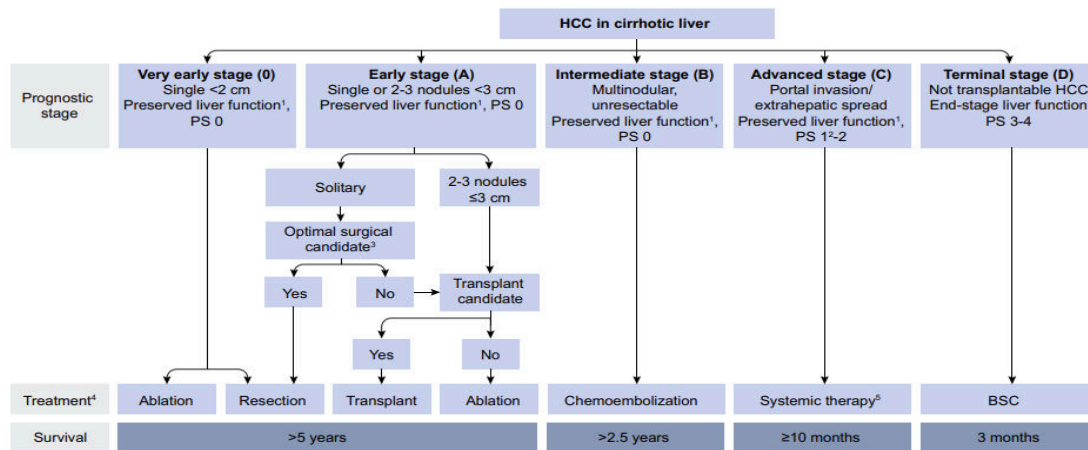
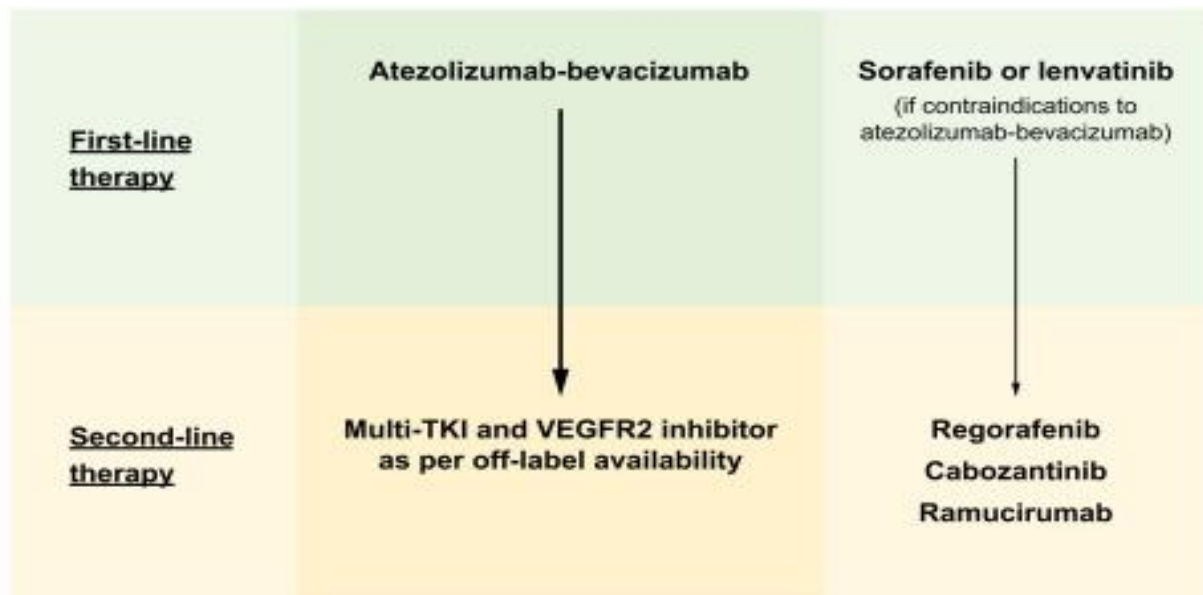


Fig. 3. Modified BCLC staging system and treatment strategy. ¹"Preserved liver function" refers to Child-Pugh A without any ascites, considered conditions to obtain optimal outcomes. This prerequisite applies to all treatment options apart from transplantation, that is instead addressed primarily to patients with decompensated or end-stage liver function. ²PS 1 refers to tumour induced (as per physician opinion) modification of performance capacity. ³Optimal surgical candidacy is based on a multiparametric evaluation including compensated Child-Pugh class A liver function with MELD score <10, to be matched with grade of portal hypertension, acceptable amount of remaining parenchyma and possibility to adopt a laparoscopic/minimally invasive approach. The combination of the previous factors should lead to an expected perioperative mortality <3% and morbidity <20% including a postsurgical severe liver failure incidence <5%. ⁴The stage migration strategy is a therapeutic choice by which a treatment theoretically recommended for a different stage is selected as best 1st line treatment option. Usually it is applied with a left to right direction in the scheme (i.e. offering the effective treatment option recommended for the subsequent more advanced tumour stage rather than that forecasted for that specific stage). This occurs when patients are not suitable for their first line therapy. However, in highly selected patients, with parameters close to the thresholds defining the previous stage, a right to left migration strategy (i.e. a therapy recommended for earlier stages) could be anyhow the best opportunity, pending multidisciplinary decision. ⁵As of 2017 sorafenib has been shown to be effective in first line, while regorafenib is effective in second line in case of radiological progression under sorafenib. Lenvatinib has been shown to be non-inferior to sorafenib in first line, but no effective second line option after lenvatinib has been explored. Cabozantinib has been demonstrated to be superior to placebo in 2nd or 3rd line with an improvement of OS from eight months (placebo) to 10.2 months (ASCO GI 2018). Nivolumab has been approved in second line by FDA but not EMA based on uncontrolled phase II data. ASCO, American Society of Clinical Oncology; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MELD, model for end-stage liver disease; PS, performance status; OS, overall survival. Modified with permission from³⁷.

Zdroj: [8]

Obrázok 3 Aktualizovaný výber liečby pre BCLC C z roku 2021- position paper EASL



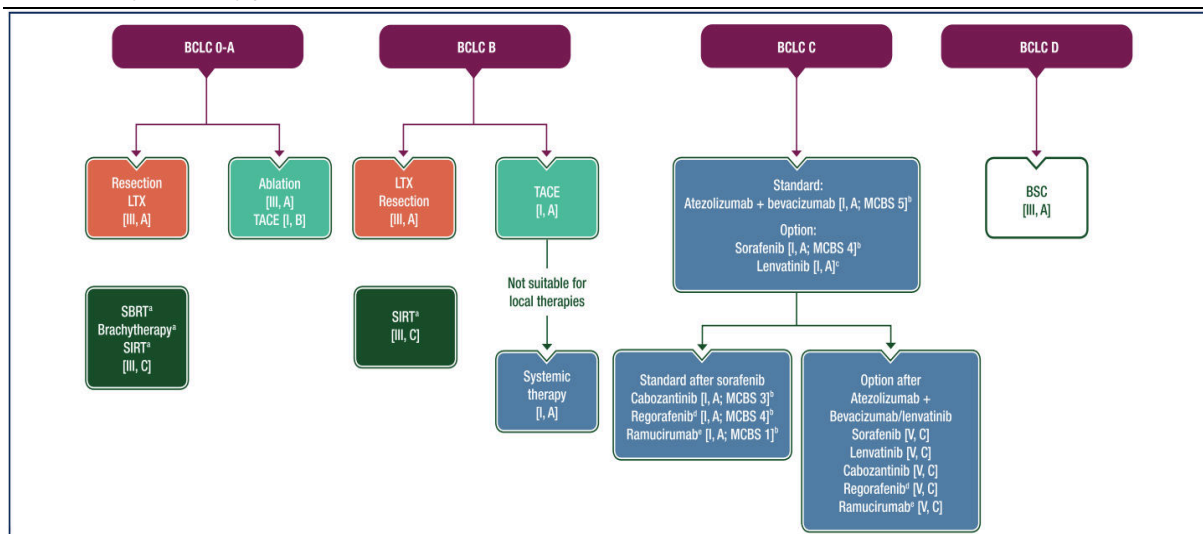
Zdroj: [11]

- Liečebné odporúčania ESMO

ATZ+BEVA je v ESMO odporúčaný pre BCLC C v prvej línii ako preferovaná terapia, keďže podľa ESMO je táto kombinácia superiorna oproti sorafenibu, so stupňom odporúčania IA a ESMO MCBS na úrovni 5 (najvyššia možná, zohľadňujúca nielen účinnosť, ale aj pozitívny vplyv na kvalitu života), pričom sorafenib a lenvatinib sú uvedené ako alternatíva.

ESMO uvádza, že zhruba 20% pacientov nereaguje na terapiu ATZ+BEVA. Keďže efektivita liečby v 2. línii po ATZ + BEVA neboli predmetom klinického skúmania, ESMO detailne nešpecifikuje, ktoré z liekov (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab) použiť v 2. línii v prípade, ak nezaberie liečba ATZ+BEVA a odporúča použiť akýkoľvek z týchto liekov, podľa expertného odhadu klinika. [12]

Obrázok 4 Výber liečby podľa BCLC štádia - ESMO



Zdroj: [12]

Klinická prax na Slovensku

Odborník A potvrdili, že v klinickej praxi sa na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečeňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu bežne používa sorafenib, pričom pri lenvatinibe uviedol, že sa v podmienkach SR používa iba zriedkavo.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
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, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Tecentriq (ATZ) [13]

ATZ je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti-1 (anti-programmed death-ligand 1, PD-L1), ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Liečivo sa má podľa SPC u pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným HCC podávať v kombinácii s BEVA v dávkovaní:

- 840 mg každé 2 týždne alebo
- 1 200 mg každé 3 týždne alebo
- 1 680 mg každé 4 týždne

ATZ sa má podávať v poradí pred BEVA, keď sa podávajú v ten istý deň. Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 1200mg infúzneho roztoku, užívaného každé 3 týždne. Balenie 1200 mg bolo použité aj v klinickej štúdií IMBrave150, ktorá skúmala ATZ a BEVA voči sorafenibu. [14]

Avastin (BEVA) [15]

BEVA je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor) (rhu Mab VEGF) pripravená rekombinantnou technológiou na bunkách ovária čínskych škrečkov.

Použitie BEVA v požadovanej indikácii nie je uvedené v SPC, ani v indikačných obmedzeniach zoznamu kategorizovaných liekov.

BEVA sa má podľa SPC (lieku Tecentriq) v kombinácii s atezoluzimabom podať v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti každé 3 týždne.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [16]

ATZ bol registrovaný v EMA v 09/2017 u pacientov s uroteliálnym karcinómom a karcinómom pľúc, DR postupne rozširoval indikácie, pričom v 09/2020⁵ bola rozšírená indikácia v kombinácii ATZ + BEVA na liečbu

⁵ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

neresekovateľného HCC u pacientov, ktorí doposiaľ nedostávali systematickú terapiu. Pre indikáciu HCC bolo registrované balenie 840 mg, 1200 mg a 1680 mg.

Aktuálne znenie indikácie v EMA:

- Tecentriq v kombinácii s BEVA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu

ATZ nemá EMA orphan dezináciu.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [2]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s BEVAom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu.

Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov alebo do vzniku nezládnuteľnej toxicity.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

3.2.4. Komparátory (B0001)

Sorafenib[17]

Sorafenib tvorí podľa odporúčaní ESMO alternatívu voči ATZ + BEVA pri liečbe pokročilého HCC (v štádiu BCLC C). [12] Sorafenib je multikinázový inhibítor, ktorý znižuje proliferáciu nádorových buniek a inhibuje rast a angiogénu nádorov.

Je kategorizovaný v perorálnej forme podania, podáva sa ako dve tablety (400mg) dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Lenvatinib[18]

Lenvatinib je druhou z alternatív, ktorú uvádza vo svojich odporúčaní ESMO voči ATZ + BEVA pri liečbe pokročilého HCC (v štádiu BCLC C). [12] Lenvatinib je podobne ako sorafenib multikinázový inhibítor.

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 12 mg (tri 4 mg kapsuly) raz denne u pacientov s telesnou hmotnosťou >60 kg a 8 mg (dve 4mg kapsuly) u pacientov s <60kg. Podľa SPC je možné upraviť dávku na základe toxicity počas liečby. Denná dávka sa podľa SPC upravuje/vysadzuje podľa potreby, v závislosti od plánu riadenia dávok/toxicity.

Zastúpenie liečby na SR

DR odhaduje, že zastúpenie liečby na Slovensku je 60% pre sorafenib a 40% pre lenvatinib. DR uvádza, že vychádza z analýzy dopadu na rozpočet FEK rozboru lenvatinibu, z konania ID 20009.

Stanovisko k predloženému nastaveniu:

Uvedené nastavenie neakceptujeme. NIHO sa nepodarilo identifikovať percentuálne zastúpenie liečby, na ktoré sa DR odvoláva vo FEK rozboru lieku Lenvatinib, v ID podaní 20009, časti „Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet

verejného zdravotného poistenia v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá a nasledujúcich piatich rokoch“. Zastúpenie intervencií v pomere 60:40 neakceptujeme. Podľa dostupných údajov z NCZI bol v roku 2021 lenvatinib predpísaný iba v počte 19 ks balení, pričom sorafenib bol predpísaný v 508 baleniach v rámci diagnózy HCC. [19] Skutočnosť, že sa lenvatinib používa iba zriedka bola potvrdená aj odborníkom na klinickú onkológiu, s ktorou NIHO túto skutočnosť konzultoval. Predpokladáme zastúpenie v pomere 95:5.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie [8,12,20]

- **nivolumab** -preukázal numericky lepšie OS (avšak v rámci štatistickej odchýlky) v porovnaní so sorafenibom pri liečbe HCC. [21]Nivolumab v súčasnosti nie je registrovaný v EMA pre použitie na liečbu HCC. Na Slovensku nie je nivolumab kategorizovaný v žiadnej indikácii.
- **regorafenib** – podľa guidelinov EASL a ESMO odporúčaný pre použitie v 2. línii, resp. v 1. v prípade intolerancie na ATEZO + BEVA. Na Slovensku nie je kategorizovaný.
- **cabozantinib** - podľa guidelinov EASL a ESMO odporúčaný pre použitie v 2. línii, resp. v 1. v prípade intolerancie na ATEZO + BEVA. Na Slovensku je kategorizovaný pre liečbu pokročilého karcinómu štítnej žľazy.
- **ramucirumab** - podľa guidelinov EASL a ESMO odporúčaný pre použitie v 2. línii, resp. v 1. v prípade intolerancie na ATEZO + BEVA. Na Slovensku nie je kategorizovaný.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za 1 200 mg s.c. balenie Tecentriq vo výške 3890,77 eur. Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta [1].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 12/2020 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu pre pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG [22]
- V ČR je v predmetnej indikácii Tecentriq hradený v prípade, ak je súčasne dodržané:
 - a) pacient má výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG;
 - b) pacient nevykazuje prítomnosť klinicky aktívnych mozgových metastáz alebo mozgové metastázy sú adekvátne liečené;
 - c) pacient nie je dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi (prednizón nad 10 mg denne (či zodpovedajúci ekvivalent) alebo inou imunosupresívnou liečbou;
 - d) pacient nemá diagnostikované závažné aktívne systémové autoimunitné ochorenie s výnimkou nasledujúcich ochorení: diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy, kožné autoimunitné ochorenie (napr. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecia, vitiligo);
 - e) pacient má prijateľnú funkciu obličiek (hladina kreatinínu je menšia alebo rovná 1,5x ULN) a súčasne uspokojivé hodnoty krvného obrazu (hladina hemoglobínu väčšia alebo rovná 90 g/l, počet leukocytov väčší alebo rovný $2,5 \times 10^9/l$, počet neutrofilov väčší alebo rovný $1,5 \times 10^9 /l$, počet trombocytov väčší alebo rovný $100 \times 10^9/l$);

Liečba je v ČR hradená do potvrdenia progresie ochorenia, verifikovaného opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 - 8 týždňov [23]

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

DR predpokladá prínos ATZ pri liečbe HCC na základe výsledkov klinickej štúdie IMBrave150 (NCT03434379), v ktorej bol ATZ+BEVA porovnaný so sorafenibom. DR očakáva zlepšenie PFS, OS a kvality života pri kombinácii ATZ+BEVA oproti sorafenibu.

DR predpokladá prínos voči režimu lenvatinib v PFS a OS na základe nepriameho random effect NMA porovnania vypracovaného spoločnosťou Mtech Access Limited., ktorú priložil ku žiadosti.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

ATZ+BEVA preukázali voči sorafenibu aj lenvatinibu v ukazovateľoch HR a OS pri štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. Analýza, v ktorej skúmali účinnosť intervencie ATZ+BEVA avšak nepreukázala prínos z hľadiska mortality aj pri pacientoch s nevírusovou etiológiou. Celková tolerovateľnosť liečby bola v porovnaní so sorafenibom relatívne dobrá, DR nepredložil porovnanie bezpečnosti voči lenvatinibu.

Pacienti užívajúci ATZ+BEVA dosiahli lepšie výsledky mortality a morbiditu voči komparátorom. V OS z data cut-offu 09/2020 voči sorafenibu preukázal štatisticky signifikantný prínos, HR 0,66 (95% CI, 0,52 – 0,85). Mediánové prežívanie pri sorafenibe bolo 13,4 mesiaca (95% CI 11,4-16,9) a pri ATZ+BEVA 19,2 mesiaca (95% CI 17,0-23,7). Stratifikované HR pre PFS bolo 0,65 (95% CI 0,53-0,81). Medián do progresie bol pri sorafenibe 4,3 mesiaca (95% CI 4,0-5,6) a pri ATZ+BEVA 6,9 mesiaca (95% CI 5,7-8,6).

V aktualizovanej NMA, z mediánu sledovania 15,6 mesiaca vyplýva, že intervencia AB je v ukazovateli OS štatisticky signifikantne lepšia, ako sorafenib [REDACTED] a štatisticky signifikantne lepšia ako lenvatinib [REDACTED]. V ukazovateli PFS je ATZ+BEVA lepšia, ako sorafenib [REDACTED].

DR v NMA realizoval analýzu, v ktorej skúmal účinnosť intervencie ATZ+BEVA podľa etiológií ochorenia, pričom zistil, že v skupine, u ktorých HCC predchádzali nevírusové ochorenia bol ATZ+BEVA v porovnaní s komparátormi [REDACTED].

Podrobný postup výpočtu použitý v NMA nebol predložený, výsledok preto nemohol byť NIHO plne verifikovaný a je spojený s neistotou.

ATZ+BEVA v štúdií IMbrave150 preukázala nižšiu relatívnu mieru poklesu kvality života oproti sorafenibu v čase. Riziko zhoršenia kvality života na hodnotenej liečbe bolo znížené o 37 %. Porovnanie ostatných ukazovateľov kvality života nie je k dispozícii, NMA analýza ani štúdie ich nezahŕňajú. DR nepredložil štúdiu alebo NMA porovnávajúcu ukazovatele kvality života ATZ+BEVA voči lenvatinibu.

Bezpečnostný profil sorafenibu a atezolizumabu bol porovnateľný, v ramene s ATZ malo 88% pacientov nežiadúcu udalosť, v ramene so sorafenibom 95%. Frekvencia závažných nežiadúcich udalostí bola 43% v ramene s ATZ+BEVA a 46% v ramene so sorafenibom. Celkovo vyšší výskyt prerušenia užívania liečiv bola pozorovaná v skupine ATZ+BEVA (15,6 %) oproti sorafenibu (10,3 %), pričom približne 1/3 prerušení bola spôsobená gastrointestinálnym krvácaním. BEVA bol prerušený kvôli nežiadúcim udalostiam častejšie ako ATEZO (14,6 % oproti 8,5 %), z čoho vyplýva, že bevacizumab je z kombinácie horšie tolerovaný ako ATEZO. V ramene so sorafenibom sa vyskytla jedna (0,64%) fatálna nežiadúca udalosť 5. stupňa súvisiaca s liečbou (cirhóza pečene). V ramene ATZ+BEVA sa vyskytlo šesť (1,8%) fatálnych nežiaducich udalostí 5. stupňa súvisiacich s liečbou (pneumónia, subarachnoidálne krvácanie, poškodenie pečene, abnormálna funkcia pečene, perforácia žalúdočného vredu a gastrointestinálne krvácanie), pričom každá z nežiadúcich udalostí sa vyskytla iba raz. [10] **DR nepredložil porovnanie bezpečnosti voči lenvatinibu.**

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidity

- **PFS** (z ang. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je prežívanie pacientov bez definované ako čas od randomizácie po progresiu, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov. Progresia je definovaná podľa kritérií RECIST 1.1. [2]

Kvalita života

- **Doba do zhoršenia kvality života** – percentuálne zhoršenie kvality života z východiskovej hodnoty v čase, na základe pravidelného merania cez EORTC QLQ-C30⁶
- **HRQoL** merané cez EORTC QLQ-C30.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, u ktorých bol podávaný ATZ+BEVA a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia vid' Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT03434379	IMBrave150	ATZ+BEVA	Sorafenib	(336:165)	03/2021

Zdroj: [24]

DR predložil aj NMA, v ktorej porovnáva ATZ+BEVA voči komparátoru lenvatinib. [28]

Popis klinických štúdií [25,26]

Klinická štúdia IMBrave150

Základná charakteristika štúdie:

⁶ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

Štúdiá IMBrave150 bola otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdiá fázy 3 s dvoma intervenčnými ramenami. DR mala dva data cut-off, prvý bol realizovaný. 8/2019, druhý, s pacientami z Číny 08/2020. Hlavnými ukazovateľmi boli OS a PFS.

V štúdií IMBrave150 bol ATEZO užívaný raz za 3 týždne, v dávke 1200 mg lieku. BEVA bol užívaný v rovnaký deň, v dávke 15 mg/kg, rovnako ako ATEZO každé 3 týždne. ATEZO aj BEVA boli užívané až do straty klinického prínosu alebo nezvládnuteľnej toxicity. Komparátor sorafenib bol užívaný v dávke 400 mg 2x denne, až do straty klinického prínosu alebo nezvládnuteľnej toxicity.

Štúdiá IMBrave150 bola sponzorovaná spoločnosťou Hoffmann-La Roche, ktorá je zároveň aj DR lieku ATEZO.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku od 18 rokov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, s ECOG PS 0-1 a Child-Pugh metabolickou funkciou pečene A.

Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí podstúpili inú systematickú protirakovinovú liečbu. Boli vyradení tiež pacienti, ktorí mali iné ochorenia, ktoré mohlo ovplyvniť výsledky alebo pravdepodobnosť, že pacient dokončí štúdiu.

Opis populácie zo štúdie.

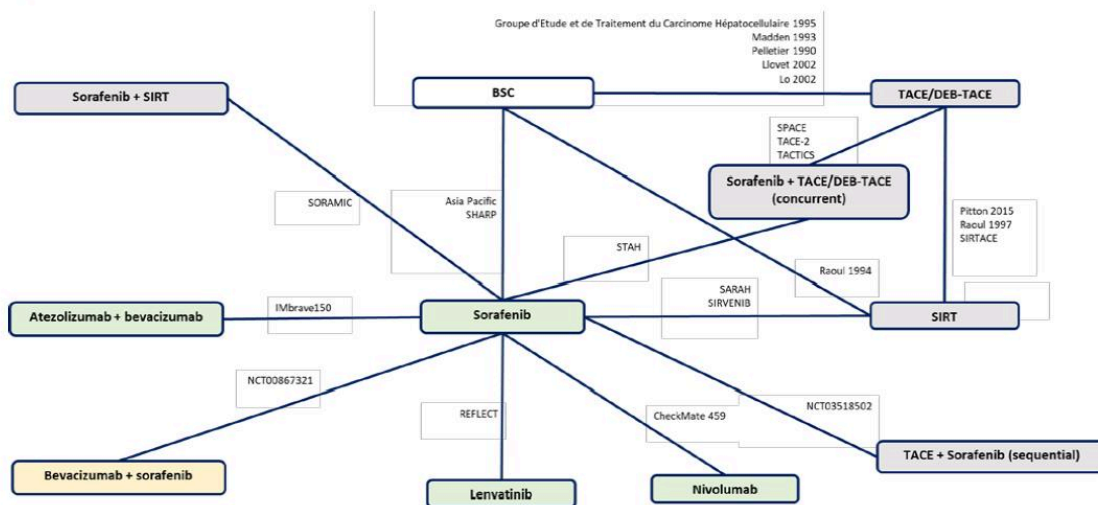
Štúdié IMBrave150 sa zúčastnilo celkom 501 pacientov, z čoho 336 pacientov bolo v skupine s ATZ+BEVA a 165 pacientov v skupine so sorafenibom. Priemerný vek v skupine so ATZ+BEVA bol 64 rokov (rozptyl veku 56-71), pričom priemerný vek v skupine so sorafenibom bol 66 (rozptyl veku 59-71). V oboch skupinách bolo priemerne 82% (ATZ+BEVA), resp. 83% (sorafenib) mužov a približne 40% v oboch ramenách bolo z Ázie a 60% zo zvyšku sveta. Výkonnosť stav ECOG PS 0 malo v oboch ramenách 62% pacientov a ECOG PS 1 v oboch ramenách 38%. Metabolická funkcia pečene dosahovala hodnotu A5 (5 bodov na stupnici Child-Pugh bližšie opísanej v kapitole 3.1.2) u 72% pacientov v oboch ramenách a A6 (6 bodov na stupnici Child-Pugh). Štádia BCLC boli v štúdií rozvrhnuté nasledovne: štádium BCLC A dosahovali 2% pacientov v skupine s ATZ+BEVA a 4% pacientov v skupine so sorafenibom, štádium BCLC B bolo u 15% pacientov s ATZ+BEVA a u 16% pacientov s sorafenibom, štádium BCLC C u 82% pacientov s ATZ+BEVA a 81% u pacientov so sorafenibom.

Nepriamo Bayesian random-effect NMA porovnanie[28]:

NMA, ktorá nepriamo porovnáva ATZ+BEVA voči komparátorom bola vypracovaná spoločnosťou Mtech Access Limited a skúmala krátkodobý prínos terapií v OS a PFS u pacientov s pokročilým HCC. Bezpečnosť, ani kvalita života neboli zahrnuté do NMA analýzy.

NMA obsahuje viacero komparátorov, avšak podľa PICO sú pre zaradenie do hodnotenia klinického prínosu pre účely kategorizácie relevantné ATZ+BEVA, sorafenib a lenvatinitib, resp. štúdié IMBrave 150 (ATZ+BEVA s sorafenib) a REFLECT (sorafenib vs. lenvatinitib), ktorá sa v NMA pre porovnanie s ATZ+BEVA napája cez spoločného komparátora sorafenib

Obrázok 5 prehľad terapií vstupujúcich do NMA



Zdroj: [28]

Do NMA porovnania OS a PFS vstupujú údaje z 27,7 mesačného sledovania v prípade štúdie REFLECT a 8,6 mesačného sledovania v prípade štúdie IMBrave150. DR v rámci odpovede na výzvu neskôr doložil aj aktualizáciu NMA z dát z 15,6 mesačného median-follow-upu štúdie IMBrave150.

Keďže DR identifikoval rozdiely v populácií medzi štúdiami, pre porovnanie lenvatinibu a sorafenibu vypracoval random effect NMA. Rozdiely podľa DR zahŕňali:

- V štúdií REFLECT (s lenvatinibom) bolo zastúpených viac pacientov z Ázijsko-Pacifického regiónu (67% vs 40% v IMBRAVE 150 s ATEZO+BEVA).
- V štúdií IMbrave150 bolo zastúpených viac pacientov s nevirálnou etiológiou HCC (30-32%) ako v štúdií Reflect (26-28%).
- Pacientov s PD-L1 pozitívnym ochorením v IMbrave150 bolo 64% a 57%. PD-L1 nebol podľa DR reportovaný v štúdií REFLECT, ale zároveň dodáva, že PD-L1 nepovažujú za prognostický faktor pri HCC.

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001) [2, 27, 28]

V prípade štúdie IMBrave150 pri cut-offe z 8,6 mesačného sledovania nebol dosiahnutý median overall survival - do doby data cut-offu umrelo 28,6% pacientov v skupine s ATZ+BEVA a 39,4% pacientov v skupine so sorafenibom. Z výsledkov data cut-offu 08/2019 vyplýva, že intervencia ATZ+BEVA je lepšia, ako sorafenib HR OS 0,58 (95% CI, 0,42-0,79).

V pokračovaní štúdie IMbrave150 (data cut-off 08/2020, median follow-up 15,6 mesiaca), medián OS v ramene so sorafenibom bol 13,4 mesiaca (95% CI 11,4–16,9), v ramene s kombináciou ATZ+BEVA 19,2 mesiaca (95% CI 17,0–23,7). Percento prežívajúcich po 18 mesiacoch od začiatku liečby bolo 52 % (ATZ+BEVA) vs. 40 % (SOR). Stratifikované HR bolo 0,66 (95% CI, 0,52 – 0,85).

Z výsledku NMA z mediánu sledovania 8,6 mesiaca vyplýva, že intervencia AB je v ukazovateli OS [redacted]

V aktualizovanej NMA, z mediánu sledovania 15,6 mesiaca vyplýva, že intervencia AB je v ukazovateli OS [redacted]

Tabuľka 5 Porovnanie intervencií úrovne 1 - HR OS

	ATZ+BEVA (NMA analýza data cut-off 2019)	ATZ+BEVA (NMA analýza data cut-off 2020)	ATZ+BEVA (data cut-off 08/2019)	ATZ+BEVA (data cut-off 08/2020)
Lenvatinib	■	■	x	x
Sorafenib	■	■	HR 0,58 (95% CI, 0,42-0,79)	HR 0,66 (95% CI, 0,52 – 0,85)

Zdroj: [2]

DR v NMA realizoval analýzu, v ktorej skúmal účinnosť intervencie ATZ+BEVA podľa etiológií ochorenia, pričom zistil, že v skupine, u ktorých HCC predchádzali vírusové ochorenia bol liek v porovnaní s komparátormi účinnejší (v OS), ako u pacientov, u ktorých ochoreniu predchádzali iné, ako vírusové faktory. HR OS pre HBV voči lenvatinibu ■ a HR OS pre ■ voči sorafenibu. Pri HCV ATZ+BEVA preukázal ■ voči lenvatinibu a ■ voči sorafenibu. U pacientov s nevirusovou etiológiou bol ATZ+BEVA horší v HR OS voči lenvatinibu ■ a aj v HR OS voči sorafenibu ■

Tabuľka 6 Analýza subpopulácií - HR OS (data cut-off 2020)

	AB vs lenvatinib	AB vs sorafenib
all-comers-ITT	■	■
APAC-ITT	■	■
ex-APAC-ITT	■	■
HBV-ITT	■	■
HCV-ITT	■	■
Nevirálna-ITT	■	■
MVI-neg-ehs-neg-ITT	■	■
ehs-neg-ITT	■	■
MVI-ehs-pos-ITT	■	■

Zdroj: [28]

Rovnako ako pri OS, ani pri ukazovateli PFS nevykázal ATZ+BEVA štatisticky významný výsledok pre pacientov s nevirusovou etiológiou, kedy HR PFS voči ■ bolo ■ DR výsledky podľa subpopulácií pre lenvatinib neuviedol, čo generuje neistotu v hodnotení klinických prínosov.

Tabuľka 7 Analýza subpopulácií - HR PFS (data cut-off 2020)

	AB vs lenvatinib	AB vs sorafenib
all-comers-ITT	■	■
APAC-ITT	■	■
ex-APAC-ITT	■	■
HBV-ITT	■	■
HCV-ITT	■	■
Nevirálna-ITT	■	■
MVI-neg-ehs-neg-ITT	■	■
ehs-neg-ITT	■	■
MVI-ehs-pos-ITT	■	■

Zdroj: [28]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V prípade štúdie IMbrave150 pri cut-offe z 8,6 mesačného sledovania bol dosiahnutý HR PFS 0.59 (95% CI, 0.47 - 0.76). V pokračovaní Cheng A. et. al. (data cut-off 08/2020, median follow-up 15,6 mesiaca), bol medián PFS v ramene so sorafenibom 4,3 mesiaca (95% CI 4,0-5,6), v ramene s kombináciou ATZ+BEVA 6,9 mesiaca (95% CI 5,7-8,6). Stratifikované HR PFS bolo 0,65 (95% CI 0,53-0,81).

V NMA z data cut-off 2019 bol v kombinácii ATZ+BEVA pozorovaný nižší relatívny počet úmrtí alebo progresíí v porovnaní s liečbou sorafenibom. Z výsledku NMA vyplýva, že intervencia AB je v ukazovateli PFS ■■■■■ lepšia, ako Sorafenib ■■■■■ a numericky, avšak štatisticky nesignifikantne lepšia ako Lenvatinib ■■■■■. V prípade oboch intervencií avšak nie je rozdiel štatisticky signifikantný.

V NMA na základe data cut-off z roku 2020 bola intervencia AB v ukazovateli PFS lepšia, ako Sorafenib ■■■■■ a rovnaká ako Lenvatinib ■■■■■.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Porovnanie intervencií úrovne 1 - HR PFS

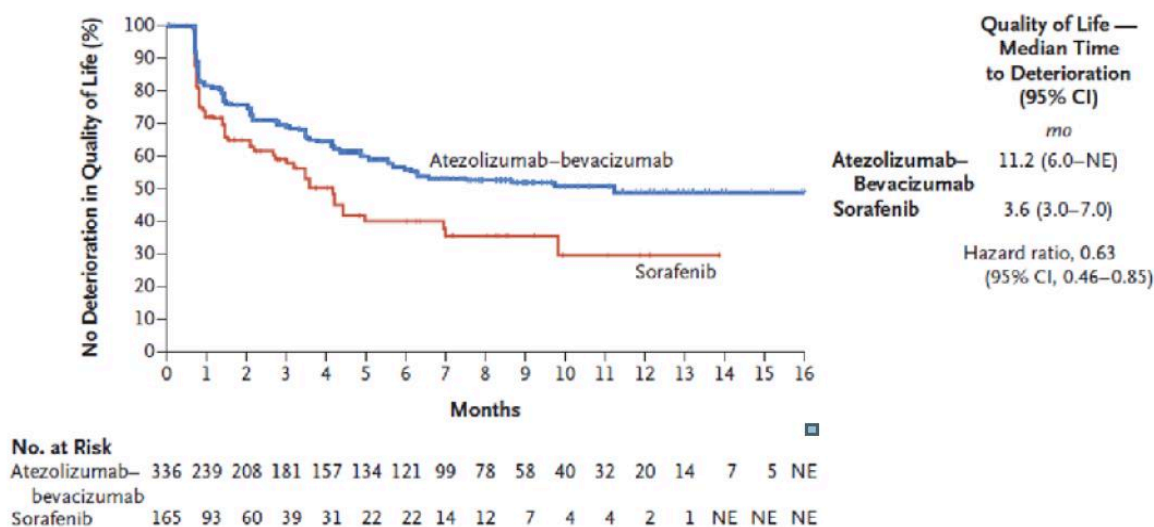
	ATZ+BEVA (NMA analýza data cut-off 2019)	ATZ+BEVA (NMA analýza data cut-off 2020)	ATZ+BEVA (data cut-off 08/2019)	ATZ+BEVA (data cut-off 08/2020)
Lenvatinib	■	■	x	x
Sorafenib	■	■	HR 0.59 (95% CI, 0.47 - 0.76)	HR 0,65 (95% CI 0,53-0,81).

Zdroj: [2]

Kvalita života (D0012, D0013) [14,2]

V štúdií IMbrave150 bol reportovaný výlučne percentuálny pokles zhoršenia kvality života v čase, absolútna miera kvality života nebola v štúdií reportovaná. Priemerná doba do zhoršenia kvality života podľa Imbrave150 bola dlhšia pre ATZ+BEVA vs. SOR, a to 11,2 mesiacov vs. 3,6 mesiaca. Riziko zhoršenia kvality života na hodnotenej liečbe bolo znížené o 37 % (HR 0,63; 95% CI 0,46-0,85). Graf a relatívne zníženie kvality života v čase je bližšie vykreslené na obrázku 6 .

Obrázok 6 Porovnanie zhoršenia kvality života v čase



Zdroj: [14]

DR nepredložil porovnanie prínosov kvality života intervencie ATZ+BEVA vs lenvatiniib.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zo štúdií relevantných pre hodnotenie bezpečnosti zodpovedajúcich definovanému PICO bola vyhovujúca iba IMbrave150, bližšie popísaná v časti 4.2.2. Štúdiu alebo nepriame porovnanie s lenvatiniibom DR nepredložil.

4.3.3. Výsledky ATZ+BEVA v porovnaní so sorafenibom [14]

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V oboch ramenách sa vyskytli NÚ u väčšiny pacientov. Najčastejšie sa v oboch ramenách štúdie vyskytovala hypertenzia, ktorá bola aj najčastejším NÚ stupňa 3 a 4. Závažné NÚ sa vyskytli mierne častejšie v ramene hodnotenej kombinácie (ATZ+BEVA).

Neistotu výsledkov bezpečnosti generuje skutočnosť, že podľa štúdie IMbrave150 intervencie zaznamenali rozdielny medián dĺžky liečby, pričom ATEZO bol užívaný priemerne 7,4 mesiaca, BEVA približne 6,9 mesiaca a sorafenib 2,8 mesiaca.

Podrobnosti uvádzame nižšie:

- V ramene ATZ+BEVA malo 88% pacientov nežiadúci účinok (284/329), pri sorafenibe 95% (148/156).
- Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov (stupeň 3 a viac) bola 43% u ATZ+BEVA a 46% u sorafenibu.
- Celkovo vyšší výskyt prerušenia užívania liečiv bola pozorovaná v skupine ATZ+BEVA (15,6 %) oproti sorafenibu (10,3 %), pričom približne 1/3 prerušení bola spôsobená gastrointestinálnym krvácaním. BEVA bol prerušený kvôli nežiadúcim udalostiam častejšie ako ATEZO (14,6 % oproti 8,5 %), z čoho vyplýva, že bevacizumab je z kombinácie horšie tolerovaný ako ATEZO. Najčastejšími AE vedúcimi k vynechaniu dávky boli proteinúria (6,7 %), hypertenzia (6,1 %), zvýšenie ALT/AST (5,2 %), hypertyreóza (2,7 %), trombocytopenia (2,4 %) a pyrexia (2,4 %). [10]
- V ramene so sorafenibom sa vyskytla jedna (0,64%) fatálna nežiadúca udalosť 5. stupňa súvisiaca s liečbou (cirhóza pečene). V ramene ATZ+BEVA sa vyskytlo šesť (1,8%) fatálnych nežiadúcich udalostí 5. stupňa súvisiacich s liečbou (pneumónia, subarachnoidálne krvácanie, poškodenie pečene, abnormálna funkcia pečene, perforácia žalúdočného vredu a gastrointestinálne krvácanie), pričom každá z nežiadúcich udalostí sa vyskytla iba raz. [10]

Prehľad nežiadúcich udalostí je k dispozícii v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Nežiadúce účinky, ktoré sa vyskytli >10% v klinickej štúdií IMBrave150

Nežiadúca udalosť (%)	Atezolizumab plus bevacizumab (n = 329)				Sorafenib (n = 156)			
	Akakoľvek závažnosť	Závažnosť 1/2	Závažnosť 3/4	Závažnosť 5	Akakoľvek závažnosť	Závažnosť 1/2	Závažnosť 3/4	Závažnosť 5
Proteinuria	95 (29)	82 (25)	13 (4)	0	8 (5)	7 (4)	1 (<1)	0
Hypertenzia	93 (28)	54 (16)	39 (12)	0	31 (20)	17 (11)	14 (9)	0
AST nárast	54 (16)	37 (11)	17 (5)	0	12 (8)	7 (5)	5 (3)	0
Únava	54 (16)	48 (15)	6 (2)	0	24 (15)	19 (12)	5 (2)	0
Pruritus	47 (14)	47 (14)	0	0	13 (8)	13 (8)	0	0
ALT nárast	40 (12)	32 (10)	8 (2)	0	4 (3)	4 (3)	0	0
Pokles apetítu	38 (12)	35 (11)	3 (1)	0	31 (20)	25 (16)	6 (4)	0
Hnačka	36 (11)	33 (10)	3 (1)	0	68 (44)	62 (40)	6 (4)	0
Reakcia spojená s infúziou	35 (11)	29 (9)	6 (2)	0	0	0	0	0
Pokles krvných doštičiek	34 (10)	25 (8)	9 (3)	0	15 (10)	14 (9)	1 (<1)	0
Hypotyreóza	33 (10)	33 (10)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	0
Vyrážka	32 (10)	32 (10)	0	0	27 (17)	23 (15)	4 (3)	0
Nevoľnosť	22 (7)	21 (6)	1 (<1)	0	19 (12)	19 (12)	0	0
Asténia	12 (4)	12 (4)	0	0	16 (10)	13 (8)	3 (2)	0

Abnormálna funkcia pečene	6 (2)	5 (2)	0	1 (<1)	4 (3)	3 (2)	1 (<1)	0
Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	5 (2)	5 (2)	0	0	75 (48)	62 (40)	13 (8)	0
Alopecia	4 (1)	4 (1)	0	0	21 (14)	21 (14)	0	0
Zápal pľúc	4 (1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Gastrointestinálne krvácanie	3 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0	2 (1)	0
Poranenie pečene	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Perforácia žalúdočného vredu	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	0	0
Subarachnoidálne krvácanie	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	0	0
Cirhóza pečene	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

*ALT, alanín aminotransferáza; AST, aspartát aminotransferáza.

Zdroj: [27]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [12]

Atezolizumab požaduje kategorizáciu v balení 1200 mg, ktoré sa užíva intravenózne každé 3 týždne (celé balenie). Liečivo je podľa SPC podávané pod vedením lekára so skúsenosťami s liečbou rakoviny. Vzhľadom na to, že liečivo neužíva pacient sám, zároveň sa užíva iba raz každé 3 týždne celé balenie, neočakávame vysoké riziko, že by došlo k nesprávnej administrácii liečiva a škode na zdraví pacienta. SPC neuvádza riziká plynúce z predávkovania pacientov atezolizumabom.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Podľa predloženej NMA, kombinácia ATZ+BEVA preukázali v klinickej štúdií klinické prínosy. Celková tolerovateľnosť liečby bola voči sorafenibu podľa výsledkov štúdie IMbrave150 relatívne dobrá. Porovnanie bezpečnosti voči lenvatinibu nemáme k dispozícii – DR nepredložil štúdiu, ani NMA, ktorá by tieto dve intervencie z hľadiska bezpečnosti porovnávala.

V priamom porovnaní zo štúdie IMBrave150 pri cut-offe z 8,6 mesačného sledovania nebol dosiahnutý median overall survival - do doby data cut-offu umrelo 28,6% pacientov v skupine s ATZ+BEVA a 39,4% pacientov v skupine so sorafenibom. Z výsledkov data cut-offu 08/2019 vyplýva, že intervencia ATZ+BEVA bola v parametri prežívania štatisticky signifikantne lepšia, ako sorafenib HR OS 0,58 (95% CI, 0,42-0,79). V pokračovaní štúdie IMbrave150 (data cut-off 08/2020), medián OS v ramene so sorafenibom bol 13,4 mesiaca (95% CI 11,4-16,9) a v ramene s kombináciou ATZ+BEVA 19,2 mesiaca (95% CI 17,0-23,7). Percento prežívajúcich po 18 mesiacoch od začiatku liečby bolo 52 % (ATZ+BEVA) vs. 40 % (SOR). Stratifikované HR bolo 0,66 (95% CI, 0,52 - 0,85). Napriek tomu, že HR OS ATZ+BEVA voči sorafenibu z data cut-offu 08/2020 stúplo o 0,08 bodu voči pôvodnej hodnote final data cut-offu 08/2019, zachováva si ATZ+BEVA voči sorafenibu štatisticky signifikantný prínos.

V ukazovateli PFS z priameho porovnania zo štúdie IMbrave150 pri cut-offe z 8,6 mesačného sledovania dosiahol ATZ+BEVA voči sorafenibu štatisticky významne lepší výsledok pri HR PFS 0.59 (95% CI, 0.47 - 0.76). V pokračovaní IMbrave150 (data cut-off 08/2020), bol medián PFS v ramene so sorafenibom 4,3 mesiaca (95% CI 4,0-5,6), v ramene s kombináciou ATZ+BEVA 6,9 mesiaca (95% CI 5,7-8,6). Stratifikované HR PFS bolo 0,65 (95% CI 0,53-0,81). HR PFS

ATZ+BEVA voči sorafenibu z data cut-offu 08/2020 stúplo o 0,06 percentuálnych bodov voči pôvodnej hodnote final data cut-offu (08/2019), ale zachovalo si štatisticky signifikantný prínos.

V random-effect NMA boli výsledky mortality u ATZ+BEVA štatisticky signifikantne lepšie voči sorafenibu [redacted] a nesignifikantne lepšie voči lenvatinibu [redacted]. V ukazovateli morbidity z NMA dosiahol ATZ+BEVA nesignifikantne lepšie výsledky voči sorafenibu [redacted] a voči lenvatinibu [redacted]. Dáta vstupujúce do výpočtu HR v NMA pochádzajú zo štúdie IMbrave150 (ATZ+BEVA vs sorafenib), z mediánu sledovania 8,6 mesiaca a štúdie REFLECT (sorafenib vs lenvatinib), z mediánu sledovania 27,7 mesiaca. V prípade štúdie IMbrave150 pri cut-offe z 8,6 mesačného sledovania nebol dosiahnutý median overall survival - do doby data cut-offu umrelo 28,6% pacientov v skupine s ATZ+BEVA a 39,4% pacientov v skupine so sorafenibom. Dáta o OS pri data cut-off 2019 zo štúdie IMbrave150 pokladáme za značne nezrelé a spojené s veľkou neistotou pri ich dlhodobom extrapolovaní.

DR v rámci odpovede na výzvu NIHO predložil aj aktuálnejšie dáta zo štúdie IMbrave150 z 15,6 mesačného mediánu sledovania. V rámci novšieho data cut-offu, boli výsledky mortality u ATZ+BEVA štatisticky signifikantne lepšie voči sorafenibu [redacted] a signifikantne lepšie voči lenvatinibu [redacted]. V ukazovateli morbidity z NMA dosiahol ATZ+BEVA signifikantne lepšie výsledky voči sorafenibu [redacted] a voči lenvatinibu [redacted].

DR v NMA nepredložil porovnanie kvality života pri liečbe ATZ+BEVA. Jediným dostupným zdrojom pre hodnotenie kvality života je štúdia IMbrave150, ktorá avšak porovnáva ATZ+BEVA iba so sorafenibom a iba z hľadiska percentuálneho poklesu kvality života v čase, nie jej absolútneho vyjadrenia. Priemerná doba do zhoršenia kvality života bola dlhšia pre ATZ+BEVA vs. SOR, a to 11,2 mesiacov vs. 3,6 mesiaca. Graf a relatívne zníženie kvality života v čase je bližšie vykreslený na obrázku 6. Riziko zhoršenia kvality života na liečbe ATZ+BEVA voči sorafenibu bolo znížené o 37 % (HR 0,63; 95% CI 0,46-0,85).

Predložená NMA neobsahovala ani komparatívne hodnotenie bezpečnosti. NIHO preto pri hodnotení bezpečnosti vychádzal zo štúdie IMbrave150. V oboch ramenách (ATZ+BEVA a sorafenib) sa vyskytli NÚ u väčšiny pacientov. Najčastejšie sa v oboch ramenách štúdie vyskytovala hypertenzia, ktorá bola aj najčastejším NÚ stupňa 3 a 4. Závažné NÚ sa vyskytli mierne častejšie v ramene hodnotenej kombinácie (ATZ+BEVA). Neistotu výsledkov bezpečnosti (v prospech intervencie ATZ+BEVA) generuje skutočnosť, že podľa štúdie IMbrave150 intervencie zaznamenali rozdielny medián dĺžky liečby, pričom ATEZO bol užívaný priemerne 7,4 mesiaca, BEVA približne 6,9 mesiaca a sorafenib 2,8 mesiaca.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia IMbrave150 [27]

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu IMbrave150 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie ATZ+BEVA voči sorafenibu. Kvalita dôkazu je vysoká. NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s výnimkou absencie zaslepenia. V jednom zo siedmych aspektov hodnotil NICE riziko bias ako „zmiešané“ (z dôvodu open label charakteru štúdie bolo vysoké riziko pri vyhodnocovaní výsledkov investigátormi a pri ukazovateľoch, ktoré reportovali pacienti, avšak nízke pri PFS, keďže tento parameter bol sekundárne prehodnocovaný nezávislou komisiou) [29, str. 277]. DR nepredpokladá bias pri OS, aj napriek absencii zaslepenia, nakoľko ide o objektívny ukazovateľ. Pri ostatných aspektoch NICE vyhodnotil riziko biasu v štúdií ako nízke.

Výsledky štúdie sú pri 15,6 mesačnom mediáne sledovania relatívne zrelé a možno ich použiť na odvodenie dlhodobého prínosu, najmä pri OS. V rámci sledovania OS bolo ku dňu data cut-off zaznamenaných 67,6% úmrtí v ramene ATZ+BEVA a 82,3% v ramene so sorafenibom. Pri PFS bola udalosť pozorovaná u 87,6% (ATZ+BEVA), respektíve 100% (sorafenib).

Random effect NMA :

V NMA sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT, ktoré zahŕňali intervencie na liečbu pokročilého HCC. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou. Predložená NMA analýza reportuje výsledky z neaktuálneho data cut-off (medián sledovania 8,6 mesiaca - dátum vypracovania NMA je ešte pred posledným data cut-offom z mediánu sledovania 15,6 mesiaca). DR v rámci odpovede na výzvu doložil aj novší data cut-off z 15,6 mesačného sledovania. [REDACTED]

[REDACTED]. DR do NMA nezahrnul všetky relevantné ukazovatele, ako napríklad porovnanie kvality života či bezpečnosti. Štúdie vytvárajú uzavretú sieť. Autori popisujú potenciálne modifikátory efektu liečiv. NMA nepoužíva naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Nie je reportované priame a nepriame porovnanie oddelene a teda nie je možné určiť, či sú v súlade. Nie je jasné, či boli použité štatistické metódy na eliminovanie nerovnováhy prameniacej z rôzneho zastúpenia modifikátorov efektu liečiv v zahrnutých štúdiách. Bol použitý model náhodného efektu (z angl. random effect model). Bola vykonaná analýza podskupín, v ktorej DR analyzoval vplyv jednotlivých podskupín na celkový prínos OS a PFS. NMA obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. Nie sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. DR reportoval vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky OS, nie však na PFS. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná. Sponzorom NMA je firma F.Hoffman – La Roche Ltd, čo predstavuje konflikt záujmov.

Validita NMA je zhodnotená v Tabuľke, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia (viď Tabuľka 32).

Externá validita

Klinická štúdia IMbrave150 [27]

Priemerný vek pacienta v štúdií (pri data cut-off 2019) bol 64 rokov v skupine s ATZ+BEVA a 66 rokov v skupine so sorafenibom. Randomizácia aj veľkosť vzorky boli adekvátne. V štúdií bola stratifikovaná randomizácia na základe prognostických faktorov, aby boli minimalizované potenciaálne vplyvy týchto faktorov na výsledky štúdie.

V poslednom data cut-off z 15,6 bol pomer etiológií ochorení u týchto pacientov zastúpený nasledovne: Hepatitída B tvorila 48,8% v skupine s ATZ+BEVA, resp 46% v skupine so sorafenibom, Hepatitída C tvorila 21,4% v skupine s ATZ+BEVA a 21,8% v skupine so sorafenibom a non-virálna etiológia tvorila 29,7% v skupine s ATZ+BEVA a 32,1% v skupine so sorafenibom. [27]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastúpenie etiológií na Slovensku demonštruje retrospektívna kohortná štúdia Skladany a kol., v ktorej skúmali etiológiu ochorenia HCC u 207 pacientov v Roosveltovej nemocnici v Banskej Bystrici, pričom etiológia u týchto pacientov bola v zastúpení: 48% abúzus alkoholu, 17% hepatitída typu C, 13% hepatitída typu B, nealkoholové stukovatenie pečene 10%. [30] Zastúpenie pacientov v štúdií s vírusovou etiológiou bolo teda vyššie, ako by bolo v podmienkach SR.

Vzhľadom na to, že boli v novšom data cut-off z 15,6 mesačného mediánu sledovania zaradení pacienti s vyšším zastúpením vírusovej etiológie, predpokladáme, že výsledná hodnota HR OS z hľadiska celkovej populácie s HCC podľa navrhovaného indikačného obmedzenia nadhodnotená oproti tej, ktorá by bola pozorovaná na SR, kde nevírusová etiológia tvorí podľa štúdií 30% zastúpenia s ohľadom na skutočnosť, že v analýze sub-populácií (uvdenej v časti 4.2.3) liek nevykázal signifikantný prínos u pacientov s nevírusovou etiológiou. **Vzhľadom na**

uvedené navrhujeme zúženie indikačného obmedzenia iba na pacientov, ktorým ochoreniu predchádza vírusová etiológia.

Inklúzne a exklúzne kritéria boli podľa CADTH relevantné. Napriek tomu, v dôsledku exkluzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s autoimunitným ochorením, koinfekcia hepatitídy B a hepatitídy C a neliečenými pažerákovými alebo žalúdočnými varixami.

Pred začiatkom štúdie IMbrave150 bolo 725 pacientov posúdených, či spĺňajú kritéria pre zaradenie do štúdie, 224 z nich bolo vylúčených (30,8%) [31].

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k žiadnym úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

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 komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení kombinácia ATZ+ BEVA pri požadovanej výške úhrady 3890,77 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia ATZ+BEVA ICUR voči sorafenibu vo výške [redacted] eur / QALY a voči lenvatinibu výšku [redacted] eur / QALY, pričom prahová hodnota bola [redacted]-tisíc eur / QALY. Už pri základnom nastavení by bola potrebná zľava [redacted] aby bola intervencia nákladovo efektívna. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje ATZ + BEVA ICUR voči sorafenibu vo výške 122-tisíc eur / 1 QALY a voči lenvatinibu 60-tisíc eur / 1 QALY. ATZ+BEVA dosahuje klinický prínos voči komparátoru sorafenibu [redacted], aj lenvatinibu ([redacted]). Aby ATZ bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. [redacted]

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené (bližšie diskutované v časti 5.3.3). To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur [redacted]

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami IMbrave150 pri 15,6 mesačnom mediáne sledovania – teda novšie, ako predložil v rámci klinickej časti farmako-ekonomického rozboru, v ktorej DR predložil výsledky z 8,6 mesačného sledovania. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pri použití 15,6 mesačných výsledkov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 3 týždne. Presuny medzi stavmi sú v základnom scenári v prípade intervencie ATZ+BEVA dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené od výsledkov štúdie IMBrave150 pri

15,6 mesačnom mediáne sledovania. Porovnanie s komparátorom lenvatinib (ktorý nebol súčasťou štúdie) a sorafenib je v základnom scenári vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na parametrizáciu výsledkov ATZ+BEVA zo štúdie IMbrave150.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, bol akceptovaný aj v hodnotení NICE [29]. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V prípade najnovšieho data cut-offu pri 15,6 mesačných dátach ostalo 32,4 % pacientov nažive v ramene s ATZ+BEVA a 17,7% pacientov nažive v ramene so sorafenibom. Všetci v ramene so sorafenibom sprogredovali a iba približne 11% nesprogredovalo v ramene ATZ+BEVA. Vzhľadom na tieto skutočnosti považujeme dáta zo sledovania za zrelé a možno ich použiť pre modelovanie odhadu prínosu.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 63 roka. Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. V modeli boli z 82,4% zastúpení muži. Priemerné nastavenie výšky je 168,47 cm a váhy 71,7 kg. V štúdií bolo v ramene s ATZ+BEVA zastúpených 39,6% a v ramene so sorafenibom 41,2% pacientov z Ázie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje v niektorých bodoch **neakceptujeme** a model sme čiastočne upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Počiatkový vek 63 rokov vychádza zo štúdie IMbrave150 (skorší data cut-off z roku 2019) a tvoril priemernú hodnotu všetkých pacientov zaradených do štúdie. Považujeme ho za akceptovateľný z pohľadu klinickej praxe, bol akceptovaný aj v hodnotení NICE. [22]
- Predložený 20-ročný horizont je doživotný u pacientov s predmetnou diagnózou, považujeme ho za akceptovateľný, rovnako bol akceptovaný aj v hodnotení NICE. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Zastúpenie pacientov z Ázie v štúdií IMbrave150, ktorí sa podieľali na výpočte priemernej hodnoty váhy vstupujúcej do modelu, vzhľadom na ich priemerne nižšiu váhu podhodnocuje priemernú váhu pacientov s HCC na SR. Za účelom odhadu dávkovania sme preto vylúčili z výpočtu dávkovania individuálne pacientské dáta pacientov z Ázie v karte „Dosing“. Výsledná priemerná váha vzrástla zo 71,7 kg na 79,9 kg. Uvedená zmena nastavenia mala vplyv na zvýšenie priemerných dávok liekov, ktoré sa užívali podľa váhy a tým implicitne aj na náklady za lieky. Bližšie zmenu popisujeme v časti „Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)“.

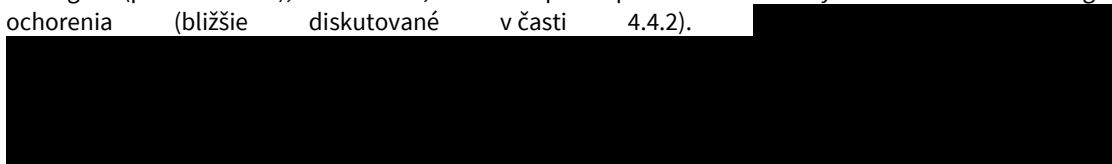
5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pre modelovanie účinnosti predložil dáta z IMbrave150 pri 15,6 mesačnom mediáne sledovania, z nich v základnom modeli odvodzuje prínos ATZ+BEVA voči sorafenibu. Porovnanie s lenvatinibom DR odvodil cez random-effect NMA analýzu, v ktorej porovnáva výsledky IMbrave150 z 15,6 mesačného sledovania a štúdie REFLECT z 27,7 mesačného sledovania. NMA a jej charakteristiky je bližšie opísaná v časti 4.2.2. Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov IMbrave150 (pre lenvatinib DR predpokladá rovnaký výskyt nežiadúcich udalostí, ako pre sorafenib), do úvahy DR berie nežiadúce účinky stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 10% pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme **iba pre pacientov s vírusovou etiológiou ochorenia**, detailnú diskusiu uvádzame nižšie:

- NMA, od ktorej DR odvodzuje prínosy ATZ+BEVA voči lenvatinibu akceptujeme.
- V najnovšom data cut-off z 15,6 mesačného sledovania je vyššie zastúpenie pacientov s vírusovou etiológiou (približne 70%), ako na SR, kde tvorí podľa publikácie Skladany a kol. len 30% z etiologie ochorenia (bližšie diskutované v časti 4.4.2).



- DR vo farmako-ekonomickom rozbere nevysvetľuje predpoklad, že nežiadúce udalosti sa vyskytnú v rovnakom pomere pri sorafenibe, ako aj pri lenvatinibe. Podľa odpovede na výzvu je podľa štúdie porovnávajúcej lenvatinib vs. sorafenib v 1. línii systémovej liečby HCC Kudo et al. je výskyt NU v prípade lenvatinibu mierne vyšší vs. sorafenib. DR uvádza, že zvolil konzervatívny odhad z dôvodu, že porovnanie nežiadúcich udalostí týchto dvoch intervencií je problematické z dôvodu rozličnej dĺžky follow-upu, ako aj rozličných charakteristík pacientov. Uvedené nastavenie akceptujeme.
- NIHO sa nestotožňuje s použitím nežiadúcich účinkov s výskytom nad 10%, avšak potenciólna zmena by nemala relevantný dopad na výsledok, preto nastavenie akceptujeme.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu ATZ+BEVA pomocou log-normálnej funkcie. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza log-normálna funkcia ako najpriaznivejšia. Parametrizáciu pre sorafenib a lenvatinib v základnom scenári v modeli DR odvodzuje od parametrizácie ATZ+BEVA krivky cez HR z random-effect NMA analýzy. DR odôvodňuje spôsob odvodenia prínosov cez HR proporcionalitou rizík medzi jednotlivými intervenciami. Pri modelovaní OS s log-normálnym rozdelením a s použitím proporčného rizika prežíva približne 16 % pacientov v 36. mesiaci sledovania v ramene so sorafenibom a 30% v ramene s ATZ+BEVA. V modeli je možné pre sorafenib zvoliť modelovanie prínosu aj podľa parametrizácie dát z IMbrave150. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 10, grafické znázornenie je na obrázkoch 7 a 8. DR do modelu zapracoval limitáciu všeobecnou mortalitou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Log-normálne rozdelenie pri parametrizácií celkového prežívania akceptujeme. Odvodenie prínosu voči sorafenibu cez HR **neakceptujeme** a model sme čiastočne upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

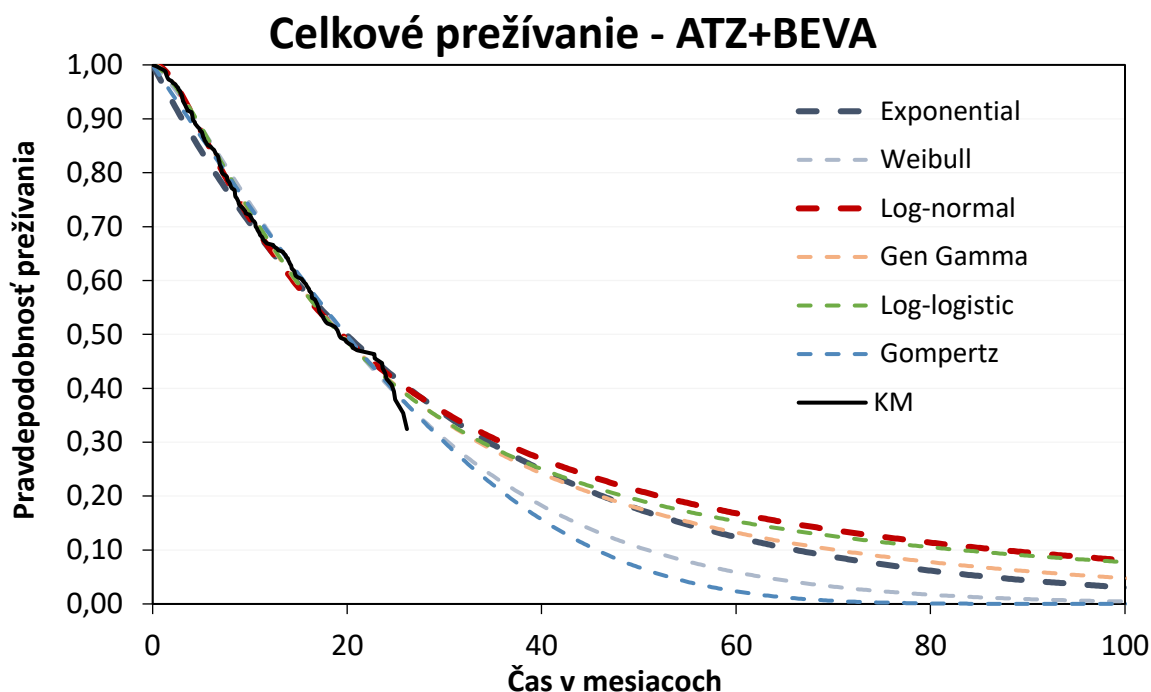
- Podľa odporúčaní NICE [32] nie je potrebné spoliehať sa na predpoklad proporcionality rizík a na tomto základe aplikovať modelovanie (t. j. modelovať naviazaním krivky cez HR), ak sú dostupné dáta na úrovni pacienta. Keďže v prípade sorafenibu sú dostupné patientske dáta z klinického skúšania IMbrave150, preferujeme osobitné modelovanie krivky pre sorafenib. Použitie naviazania OS krivky sorafenibu na OS krivku ATZ+BEVA cez HR považujeme za nevhodné aj z dôvodu, že dôsledkom je výrazné zvýhodnenie OS prínosu a ICUR výsledku pre ATZ. Model sme upravili tak, aby pre sorafenib reflektoval parametrizáciu skutočných KM dát zo štúdie, čo je v súlade s nastavením použitým v NICE hodnotení [33]. Uvedená zmena nastavenia zvýšila ICUR o 31-tisíc Eur voči sorafenibu (vplyv na ICUR je reportovaný spoločne pre zmenu v OS aj PFS). Podľa vizuálneho fitu aj AIC a BIC kritérií je log-normálne rozdelenie najvhodnejšou možnosťou extrapolácie, nastavenie akceptujeme.
- Pre lenvatinib akceptujeme odvodenie parametrizácie naviazaním cez HR na parametrizáciu ATZ+BEVA, keďže nie je dostupné priame porovnanie. NICE vo svojom hodnotení kritizoval odvodenie prínosov OS cez HR, preferoval vzhľadom na nedostupnosť priameho porovnania frakčný polynóm. Výsledky frakčného polynómu avšak podľa hodnotenia negenerovali veľkú zmenu v ICUR, preto nastavenie akceptujeme. [29] Avšak aj s ohľadom na to, že NICE modeloval dáta z data cut-offu z roku 2019, nie novšie z roku 2020 konštatujeme, že toto nastavenie je spojené s rizikom.

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	ATZ+BEVA		Sorafenib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	799 (6)	803 (5)	414 (5)	417 (2)
WEIBULL	790 (4)	797 (3)	414 (4)	420 (4)
LNORMAL	787 (1)	794 (1)	410 (1)	417 (1)
GAMMA	788 (3)	799 (4)	412 (3)	421 (5)
LLOGISTIC	787 (2)	795 (2)	411 (2)	417 (3)
GOMPERTZ	796 (5)	803 (6)	415 (6)	422 (6)

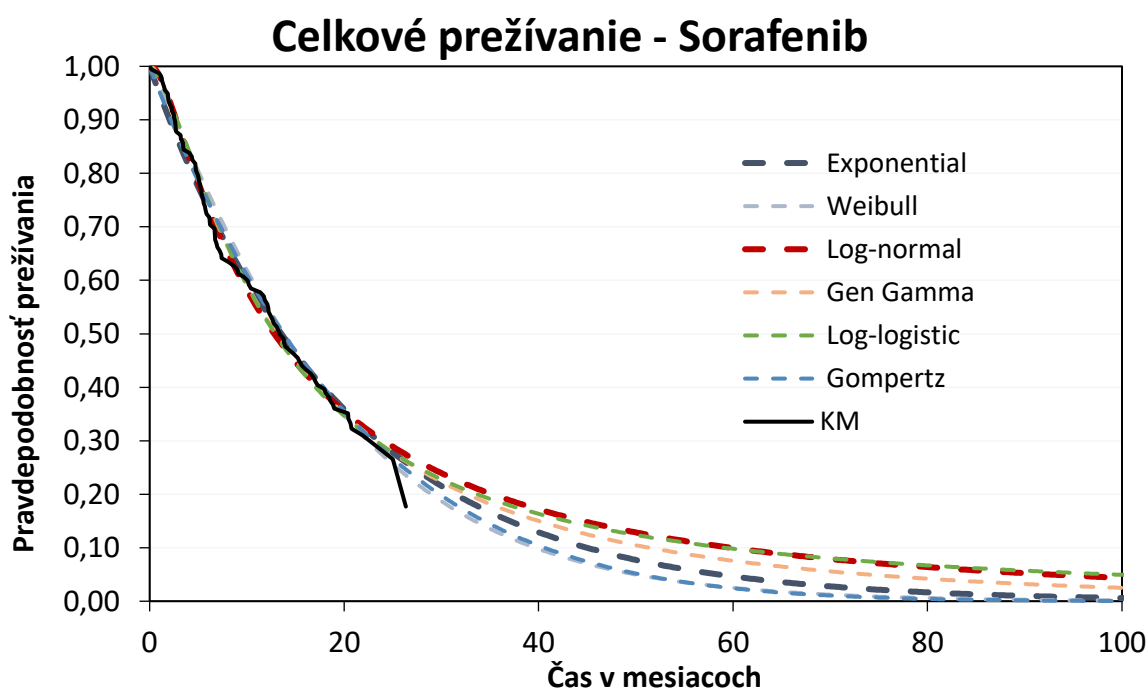
Zdroj: [2]

Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ+BEVA v ukazovateli OS



Zdroj: [2]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene sorafenib v ukazovateli OS



Zdroj: [2]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu krivky PFS ATZ+BEVA pomocou log-normálnej funkcie, ktorá je podľa AIC/BIC kritérií prvá (BIC), resp. druhá (AIC) najpriaznivejšia, pričom lenvatinib

a sorafenib odvodzoval od krivky ATZ+BEVA cez HR PFS z random-effect NMA. DR spôsob odvodenia odôvodňuje proporcionalitou rizík jednotlivých intervencií. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza log-normálna funkcia najpriaznivejšie (Tabuľka 11). Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch 9 a 10. DR do modelu zapracoval limitáciu celkovým prežívaním.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber log-normálnej funkcie akceptujeme, súhlasíme s odôvodnením DR a zároveň konštatujeme, že vizuálny fit na KM dáta je priaznivý. Odvodenie prínosu voči sorafenibu cez HR **neakceptujeme** a model sme čiastočne upravili. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Pri porovnaní ATZ+BEVA voči sorafenibu preferujeme priamu parametrizáciu na základe KM dát. Dôvody boli diskutované pri OS. Zmena nastavenia pre odvodenie prínosov (pre PFS aj OS) zvýšila výsledný ICUR o 31-tisíc Eur / QALY voči sorafenibu.

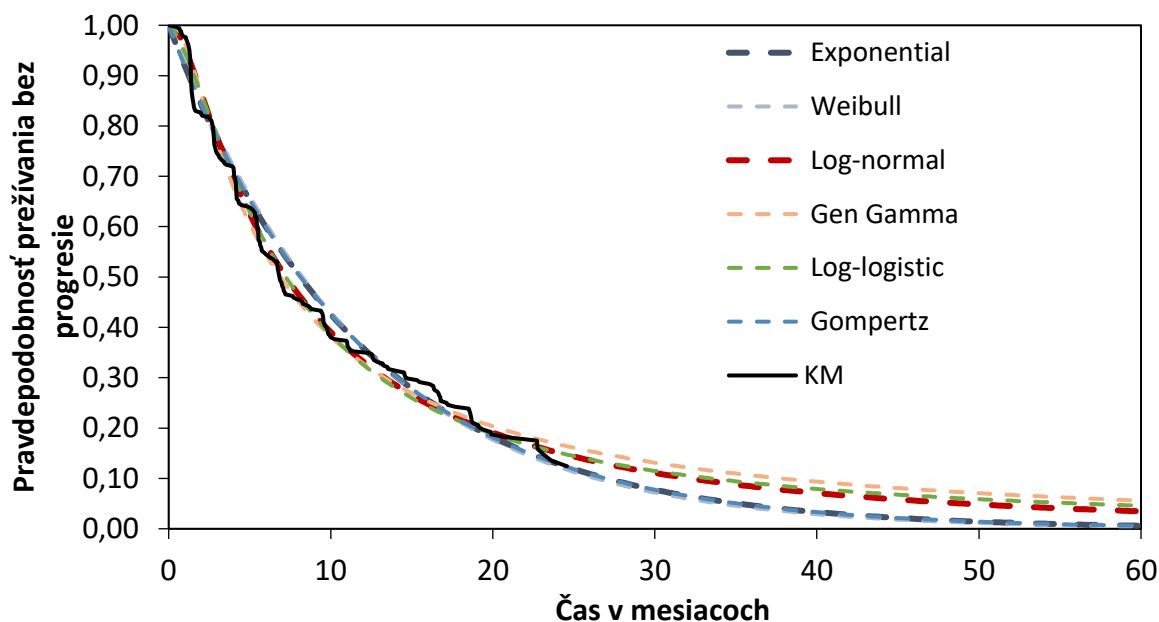
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	ATZ+BEVA		Sorafenib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	971 (4)	975 (4)	431 (4)	434 (4)
WEIBULL	973 (5)	980 (5)	431 (5)	438 (5)
LNORMAL	944 (2)	952 (1)	411 (1)	417 (1)
GAMMA	943 (1)	955 (2)	412 (2)	421 (2)
LLOGISTIC	956 (3)	963 (3)	417 (3)	423 (3)
GOMPERTZ	973 (6)	981 (6)	433 (6)	439 (6)

Zdroj: [2]

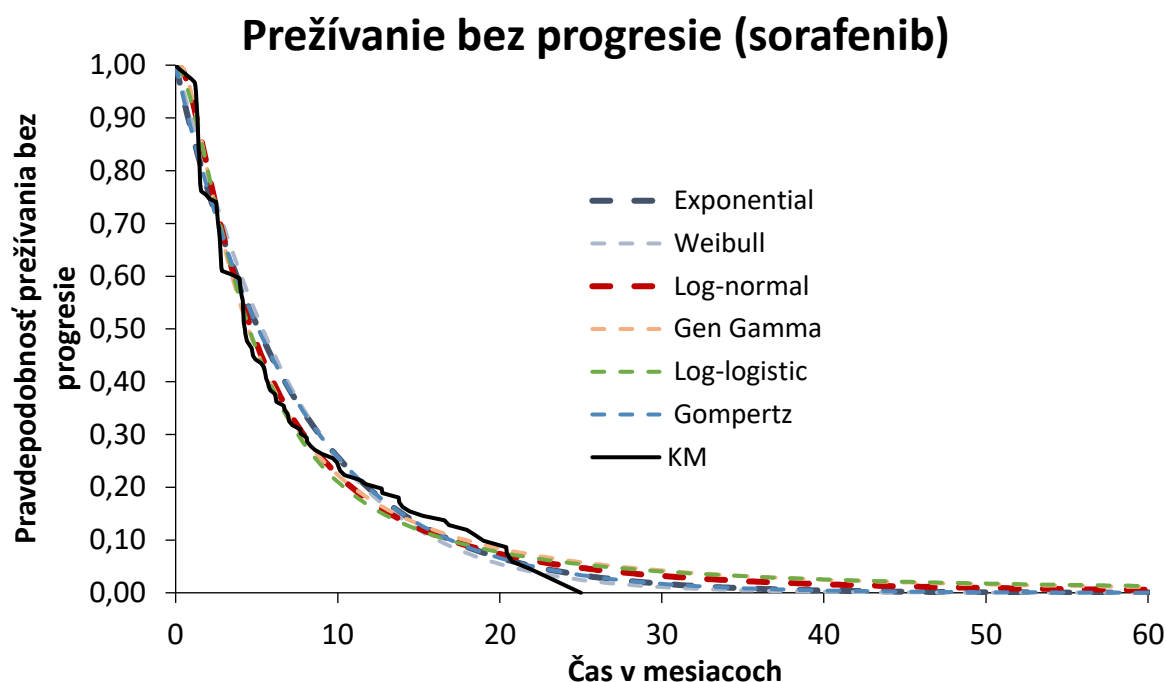
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ+BEVA v ukazovateli PFS

Prežívanie bez progresie ATZ+BEVA



Zdroj: [2]

Obrazok 10: Prehľad parametrizácií v ramene sorafenib v ukazovateli PFS (v prípade selekcie neproporčných rizík)



Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos atezolizumabu časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, je však spojené s neistotou. V NICE hodnotení nebolo vyprchanie efektu diskutované.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR v základnom scenári použil prístup modelovania hodnôt utilít podľa času do smrti. Hodnoty uvedené v tabuľke nižšie vychádzajú z času, ktorý pacientovi ostáva do smrti. Údaje pochádzajú zo štúdie IMbrave150. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L pomocou 5L-3L crosswalk algoritmu podľa van Hout et al. 2012 [34] (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). Čas do úmrtia bol rozdelený do štyroch kategórií v stavoch na liečbe (ON Tx) a bez liečby (OFF Tx). Rovnaké hodnoty utility boli použité pre hodnotenú intervenciu aj komparátorov. Model upravuje utility vzhľadom na prirodzený pokles kvality života s vekom použitím algoritmu podľa Ara a Brazier 2010 [35]. Nežiadúce udalosti sa nepremietajú do zníženia QALY. DR odôvodňoval toto nastavenie pre NICE tým, že podľa neho sú tieto nežiadúce udalosti zachytené v dotazníku EQ-5D. [2]

Tabuľka 12: Prehľad kvality života podľa času do smrti v ekonomickom modeli

	Čas do smrti	Utility
On-TX	≤ 5 týždňov pred smrťou	0,6387
	> 5 & ≤ 15 týždňov pred smrťou	0,7098
	> 15 & ≤ 30 týždňov pred smrťou	0,7619
	> 30 weeks before death	0,7937
Off-TX	≤ 5 týždňov pred smrťou	0,3962
	> 5 & ≤ 15 týždňov pred smrťou	0,6189
	> 15 & ≤ 30 týždňov pred smrťou	0,6836
	> 30 týždňov pred smrťou	0,7641

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, hodnoty utilít sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme nastavenie, ktoré predpokladá rozdielnu hodnotu utilít podľa „proximity to death“. Prístup akceptoval vo svojom hodnotení aj NICE.
- V stave >15 dní (0,7619) resp. >30 dní pred smrťou (0,7937) v počiatočnom veku je hodnota utilít v modeli vyššia, ako v priemere všeobecnej populácie (0,7602), čo je vzhľadom na ochorenie HCC nepravdepodobné. Model sme upravili pridaním limitácie o priemernú hodnotu utilít v bežnej populácii v závislosti od veku. Rovnaký prístup vo svojom hodnotení aplikoval aj NICE [26]. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o približne 4,4-tisíc EUR voči sorafenibu a približne 1,4-tisíc eur voči lenvatibu.

5.2.6. Náklady

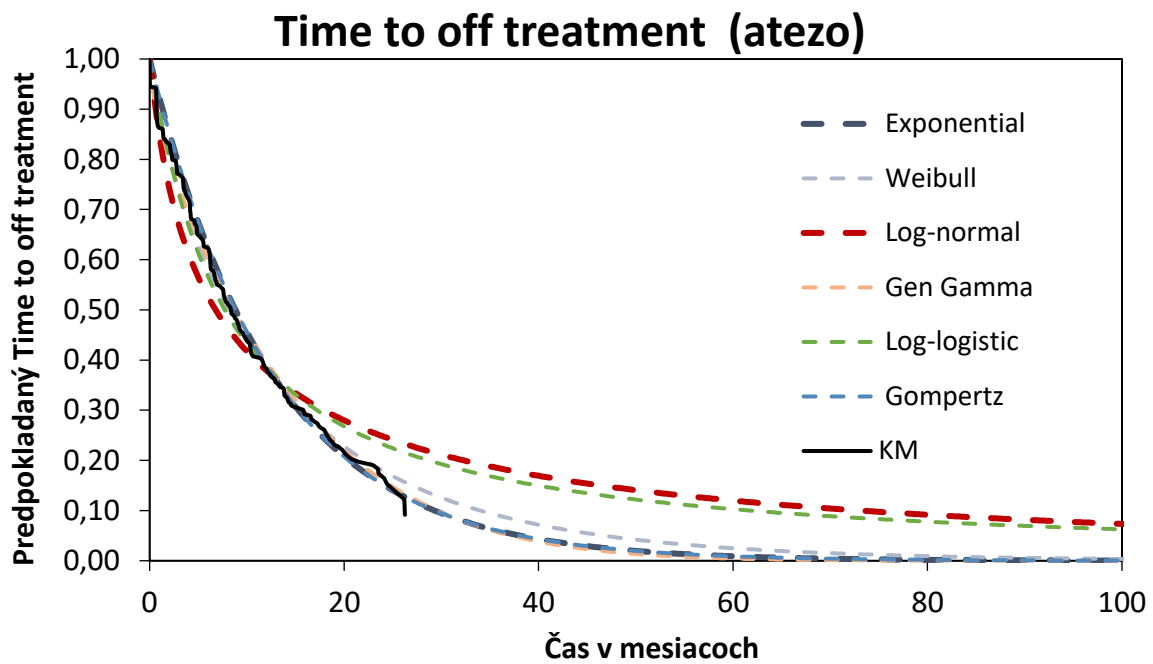
Čas na liečbe (z angl. time to off treatment, TTOT)

K modelovaniu času na liečbe boli použité dáta zo štúdie IMbrave150. DR modeluje TTOT oddelene pre atezolizumab, bevacizumab a sorafenib. [REDACTED]

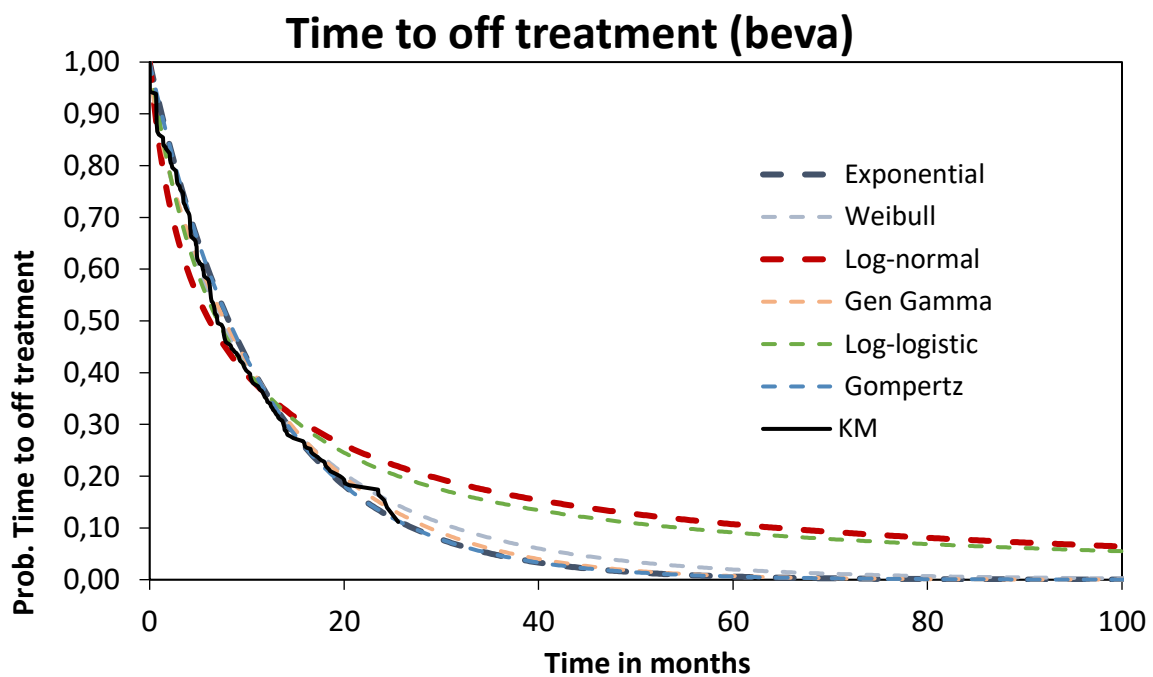
Podľa protokolu podkladovej štúdie IMbrave 150, bolo v štúdií možné podávať liečbu aj po progresii v prípade pretrvávajúceho klinického benefitu. [36] Pri ukončení podávania jedného z liekov, bolo možné po dobu pretrvávajúceho klinického benefitu stále podávať druhý liek. Modelovanie TTOT pre lenvatinib bolo odvodené na základe PFS. Pre lenvatinib tak na rozdiel od sorafenibu DR v základnom scenári predpokladá, že je užívaný do progresie.

V základnom scenári bola k extrapolácií času na liečbe pre lieky ATEZO, BEVA a sorafenib použitá Gen-Gamma krivka, ktorá vykazuje najlepšie AIC/BIC kritéria v prípade ATEZO a BEVA (v prípade BEVA je podľa BIC kritérií 2. najvyhovujúcejšia) a 2. (AIC), resp. 3. (BIC) najvyhovujúcejšia pre sorafenib. Grafické znázornenie možných extrapolácií uvádzame na obrázku 11, 12 a 13, AIC a BIC hodnoty sú uvedené v tabuľke 13 nižšie.

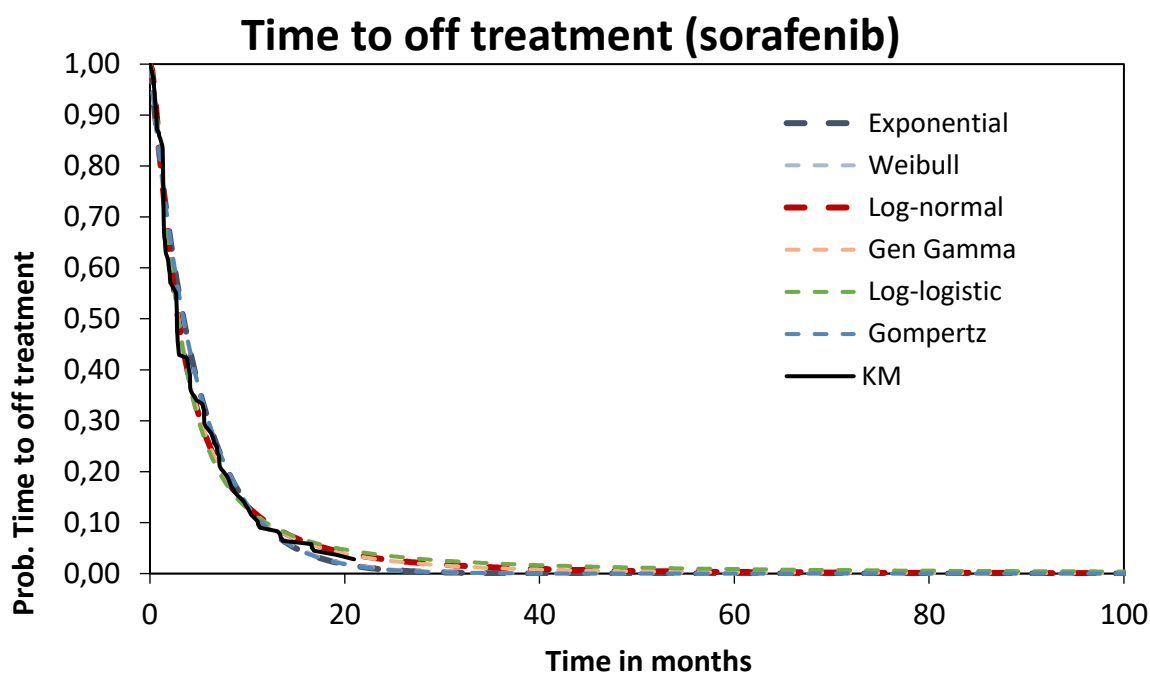
Obrázok 11: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre ATEZO



Obrázok 12: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre BEVA



Obrázok 13: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre sorafenib



Zdroj: [2]

Tabuľka 13 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT

	ATEZO		BEVA		sorafenib	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	1 155 (3)	1 158 (3)	1 165 (3)	1 169 (3)	491 (4)	494 (4)
WEIBULL	1 144 (2)	1 151 (2)	1 152 (2)	1 160 (1)	493 (5)	499 (5)
LNORMAL	1 212 (6)	1 220 (6)	1 218 (6)	1 225 (6)	477 (1)	483 (1)
GAMMA	1 138 (1)	1 150 (1)	1 150 (1)	1 162 (2)	478 (2)	488 (3)
LLOGISTIC	1 175 (5)	1 182 (5)	1 179 (5)	1 187 (5)	479 (3)	485 (2)
GOMPERTZ	1 157 (4)	1 164 (4)	1 167 (4)	1 175 (4)	493 (6)	499 (6)

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**, avšak vzhľadom na dizajn modelu, ktorý predpokladá podávanie ATZ + BEVA až do straty klinického prínosu **odporúčame zmenu indikačného obmedzenia**. Vysvetlenie uvádzame nižšie:

- DR navrhuje indikačné obmedzenie, aby pacientom bola kombinácia ATZ + BEVA hrazená iba do progresie. Podľa SPC sa liečivo môže podávať aj po progresii (do straty prínosu alebo neakceptovateľnej toxicity). V štúdií Imbrave150 mohli pacienti užívať lieky až do straty klinického prínosu, teda aj po progresii. Prínosy generované v modeli teda zohľadňujú aj potenciálne prínosy z dlhšieho užívania ako do progresie. Predpokladáme, že keďže pacienti v štúdií užívali liek dlhšie, výsledná krivka OS nadhodnocuje reálny prínos, ktorý by nastal v slovenskej praxi ak by sa aplikovalo indikačné obmedzenie navrhnuté DR. V modeli sú zarátané náklady podľa TTOT, čiže tiež predpokladajú možnosť užívania aj po progresii.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 09/2022 kategorizačného zoznamu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme v niektorých bodoch upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 02/2023 [37]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečivách bevacizumab a lenvatinib. Pri lenvatinibe sme zmenu aplikovali. Nová výška úhrady v ZKL 02/2023 pre Lenvatinib je 1129,24, čo je o 2% nižšia, ako jeho výška úhrady v modeli. Bevacizumab je okrem nižšej aktuálnej úhrady obstarávaný poisťovňami v rámci centrálnych nákupov, preto sme jeho úhrady ponížili na úroveň zo zverejnenej zmluvy o centrálnom nákupe 76,18 Eur za 100 mg

balenie a 304,70 za 400 mg balenie, čo predstavuje 50% zľavu pri veľkom balení a 52% zľavu pri malom balení [38]. Aktualizácia znižuje ICUR o približne [redacted] / QALY v prípade sorafenibu a v prípade lenvatinibu znižuje o [redacted] / QALY.

Náklady na následnú liečbu

Model nepredpokladá žiadnu následnú liečbu po progresii.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme. Liečba po progresii sa zameriava na tlmenie príznakov.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch pri sorafenibe a lenvatinibe a iba pri prínosoch na ATZ.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage) a relatívnej intenzity dávky (RDI)

DR v modeli nepredpokladá, že dôjde k vzniku odpadu pri orálne užívaných liekoch. DR v základnom scenári modeluje dávkovanie v relatívnej dávkovej intenzite (RDI) 100% podľa plánovanej dávky tak, ako bola definovaná podľa protokolu štúdie. Dávkovanie sa aplikuje na priemernú váhu pacienta zahrnutého do štúdie IMbrave150. Model umožňuje zvoliť použitie individuálnych patientskych údajov zo štúdie a dávkovanie na základe dávok pozorovaných v štúdií IMbrave150 (RDI zohľadňuje zníženie o dávky, ktoré boli vynechané z akéhokoľvek dôvodu v štúdií). Tretou možnosťou je zvoliť dávkovanie na základe individuálnych patientskych údajov, ktorí boli zaradení do štúdie pri použití RDI = 100%. Pre lenvatinib DR modeluje dávkovanie podľa nastavenia „actual dose“, teda podľa individuálnych patientskych dát zo štúdie IMBrave150.

Nová ampulka je na základe základného nastavenia modelu otvorená iba v prípade, ak je potrebných viac, ako 5% jej obsahu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie nezapočítania nespotrebovaných zvyškov pre lieky lenvatinib a sorafenib **neakceptujeme**, model sme upravili. **Neakceptujeme** ani nastavenie v základom scenári, ktoré modeluje užívanie podľa priemernej váhy pacientov v štúdií. Rovnako **neakceptujeme** nastavenie, že nová ampulka je otvorená iba v prípade, ak je potrebných viac, ako 5% obsahu. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpokladáme, že v prípade tabletkovej formy liečiva užívanej kontinuálne v priebehu celého cyklu v priemere pacientovi pri ukončení liečby z akéhokoľvek dôvodu ostane polovica nespotrebovaného balenia, pričom VZP uhradilo celé balenie. Pre započítanie nákladov na odpad sme ku konečným nákladom pre lenvatinib a sorafenib pripočítali aj náklady za polovicu nespotrebovaného balenia lieku (so zohľadnením diskontácie). Pre lieky ATZ+BEVA sme náklady na polovicu balenia neprípochítavali, keďže sú užívané injekčne, vždy na začiatku cyklu. Uvedené nastavenie znížilo ICUR o [redacted] Eur / QALY voči sorafenibu a [redacted] Eur / QALY voči lenvatinibu.
- V rámci dávkovania (ktoré používa údaje z IMbrave150) tvorí podiel pacientov z Ázie 39,6% pacientov v ramene so sorafenibom a 41,2% v ramene s ATZ+BEVA. Vzhľadom na to, že pacienti v Ázii sú priemerne ľahší, ako pacienti na Slovensku, ich zaradenie do výpočtu nákladov na lieky s ohľadom na rozličné dávkovanie podľa váhy (bližšie opísané v kapitole 3.2.1 a 3.2.4) podhodnocuje reálne náklady, ktoré by boli vynaložené na liečbu pacientov na SR. S ohľadom na uvedené považujeme za najvernejšie nastavenie modelovanie podľa RDI pozorovanej v štúdií IMbrave150 podľa individuálnych patientskych dát, upravených tak, aby do výpočtu nákladov model bral do úvahy iba pacientov mimo Ázie. Uvedená zmena nastavenia zvýšila ICUR o 3,9-tisíc eur / QALY voči sorafenibu a 5,3-tisíc eur / QALY voči lenvatinibu.
- Nastavenie, pri ktorom je nová ampulka otvorená iba v prípade, ak je potrebovaných viac, ako 5% obsahu **neakceptujeme**. Takéto nastavenie je v rozpore s SPC. Uvedená zmena nastavenia mala zanedbateľný vplyv na ICUR.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva, DR pri výpočte nákladov na hospitalizáciu vychádzal zo sadzieb systému DRG z roku 2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Ako uvádzame v časti „Čas na liečbe“, navrhujeme zmenu indikačného obmedzenia do času straty klinického prínosu,

Fungovanie modelu

Model je spracovaný prehľadne a zrozumiteľne, poskytuje veľké možnosti výberov nastavení. Prepočet výsledku prebieha takmer okamžite a automaticky, bez potreby zapnutia makra. Nezaznamenali sme žiadne výrazné nedostatky modelu, ktoré by ovplyvňovali jeho funkčnosť.

Farmako-ekonomický rozbor

Farmako-ekonomický rozbor je miestami neprehľadný a ku niektorým informáciám chýba kontext, či popis dôvodov, pre ktoré sa DR rozhodol aplikovať dané nastavenia. Uvedené sťažilo priebeh hodnotenia.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach s 15,6 mesačným mediánom sledovania zo štúdie IMbrave150. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. ATZ+BEVA sú v základnom scenári nákladovo neefektívni voči sorafenibu s ICUR [redacted] eur / 1 QALY a lenvatinibu s ICUR [redacted] eur / 1 QALY.

Tabuľka 14: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	ATZ+BEVA	Sorafenib	Lenvatinib
Roky života (diskontované)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY			
pred progresiou	[redacted]	[redacted]	[redacted]
po progresii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady			
PFS lieky	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS podanie liekov	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS Podporná starostlivosť	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NÚ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PD Podporná starostlivosť	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terminálna/paliatívna starostlivosť	[redacted]	[redacted]	[redacted]
spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ATZ+BEVA vs.			

Inkrementálne QALY		■	■
Inkrementálne náklady		■	■
ICUR		■	■
Prahová hodnota - násobok		3	3
Prahová hodnota - v eur		54 325,93	54 325,93

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 15,6 mesačných dátach ukazuje, že ATZ+BEVA kombinácia nie je nákladovo efektívna voči komparátorom sorafenib a lenvatinib pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu pri 15,6 mesačnom sledovaní potrebuje poskytnúť zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 890,77 eur, aby bol nákladovo efektívny.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Modelovanie OS a PFS sorafenibu na základe samostatnej parametrizácie.
- Nastavenie limitácie získaných utilít hodnotou všeobecnej populácie pre daný vek
- Aktualizácia nákladov na lenvatinib podľa ZKL k 02/2023 a bevacizumab podľa zmluvy o centrálne nakupovanom lieku.
- Pridanie nákladu na polovicu nespotrebovaného balenia lenvatinibu a sorafenibu z dôvodu ukončenia liečby.
- Vylúčenie pacientov z Ázie pre potreby výpočtu nákladov na balenie a nastavenie dávkovania podľa individuálnych patientských charakteristík a RDI pozorovanej v štúdií
- Odstránenie podmienky, že je potrebných aspoň 5% balenia pre jeho otvorenie

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia ATZ+BEVA dosahuje ICUR voči sorafenibu na úrovni **124 494 eur/1 QALY** a lenvatinibu na úrovni **59 535 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 54,3-tisíc eur / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška úhrada za jedno balenie ATEZO v indikácii pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu maximálne vo ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 890,77 eur. ■

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 15: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	ATZ+BEVA	Sorafenib	Lenvatinib
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■		■	■
■		■	■
■		124 493,79	59 534,98
■		3	3
■		54 325,93	54 325,93

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 16: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Neistotu generuje spôsob odvodenia PFS a OS lenvatinibu. DR odhaduje krivky prežívania aplikovaním HR na krivky PFS a OS ATZ+BEVA zo štúdie IMbrave150. Podľa NICE nemožno predpokladať proporcionalitu rizík, ktorá je potrebná pre použitie jednej hodnoty HR. Hoci NICE testoval použitie frakčných polynómov a došiel k záveru, že výsledok je podobný ako pri aplikovaní jednej hodnoty HR, prenositeľnosť týchto záverov na novšie dáta ostáva nejasná.

- DR požaduje intervenciu hradiť iba do progresie, pričom predložil údaje zo štúdie IMbrave150, v ktorej bola intervencia ATEZO+BEVA užívaná až do straty klinického prínosu. Ak by bolo zachované indikačné obmedzenie navrhované DR, tak spôsob generovania prínosov a nákladov v klinickej praxi sa odchyli od projekcií v modeli.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model pri 15,6 mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu IMbrave150. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

ATZ+BEVA kombinácia preukázala klinický prínos voči štandardu liečby sorafenib + [REDACTED] QALY a lenvatinibu + [REDACTED] QALY, kategorizovanie lieku ATZ by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s HCC na Slovensku. ATZ pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. ATZ+BEVA dosahuje ICUR voči sorafenibu na úrovni **124 494 eur/1 QALY** a lenvatinibu na úrovni **59 535 eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54 326 eur.

Aby ATZ bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] eur za balenie, čo predstavuje zľavu [REDACTED] oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 890,77 eur. [REDACTED]

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredná neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti v praxi nebudú splnené (bližšie diskutované v časti 5.3.3). S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [REDACTED] % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [REDACTED] eur [REDACTED]

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Nižšie uvádzame zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet u dospelých pacientov v indikácií v kombinácii s bevacizumabom na liečbu neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu s pečevnou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu, **u ktorých ochoreniu predchádzala vírusová etiológia.**

Základné nastavenie NIHO

Predpokladáme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške [redacted] eur a čistý dopad kombinácie ATZ + BEVA vo výške [redacted] eur za predpokladu ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy (ak sa zohľadní aj neistota) bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] eur, pričom čistý dopad Tecentriqu v kombinácii s bevacizumabom po zarataní nahrádzanej liečby bude [redacted] eur.

Doplnkové nastavenie NIHO

[redacted]

[redacted]

Odhady sú v oboch scenároch spojené s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov v jednotlivých štádiách BCLC a zároveň pomeru výskytu vírusovej etiológie.

6.2. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu zaradenie ATZ len pre pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečevnou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Výpočet pacientov vhodných na liečbu ATZ+BEVA DR odvodil z dvoch vstupov:

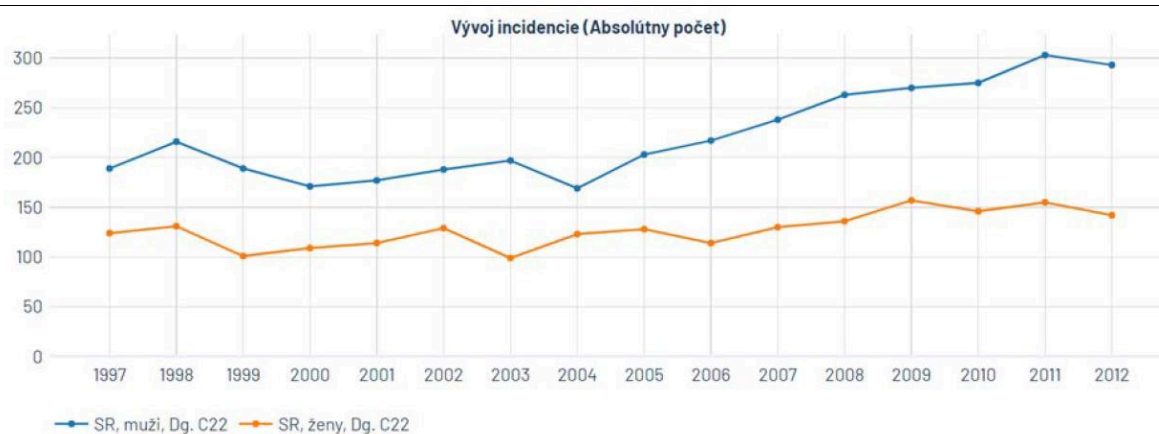
1. Trend incidencie podľa onkologického registra NCZI
2. Publikácia Šafčák a kol. z ktorej odvodil podiely incidentných pacientov v jednotlivých štádiách podľa BCLC štádií

Trend incidencie podľa onkologického registra NCZI

DR pri predpokladal postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch na základe trendu incidencie podľa onkologického registra NCZI. DR používa prepočet na 21-dňové cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC; miera udržania sa na liečbe podľa krivky zotrvania na liečbe pozorovanej v štúdiu IMbrave150; a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL (3890,77 eur).

DR pri stanovení incidencie a mortality na hepatocelulárny karcinóm u pacientov v Slovenskej republike vychádzal z dát prezentovaných Národným onkologickým registrom Slovenskej republiky. Dáta sú dostupné iba do roku 2012, avšak trend vývoja incidencie bol podľa grafu do roku 2012 stúpajúci – od roku 1997 stúpol počet prípadov u mužov z 189 na 293 v roku 2012, u žien z 124 na 142. Podľa DR na základe dát v tomto časovom rozmedzí došlo ku poklesu vo vekovo - štandardizovanej incidencii v ženskej populácii (z 2,9 na 2,7) a vzostupu v mužskej populácii (zo 6,3 na 7,6).

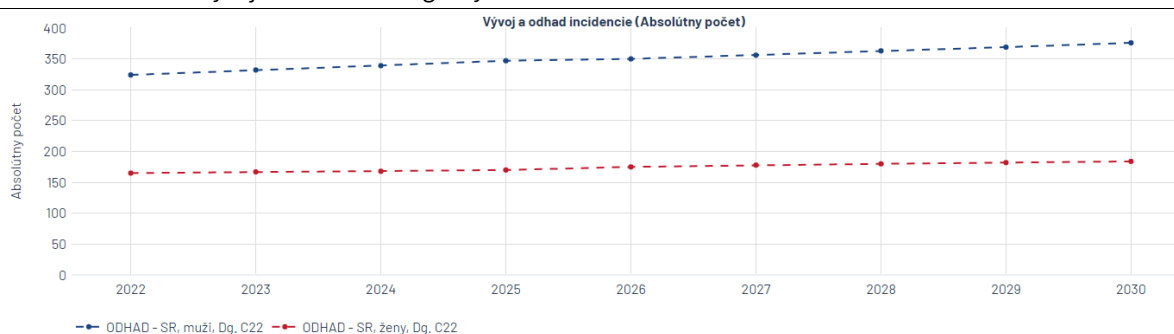
Obrázok 14 Vývoj incidencie v rokoch 1997-2012



Zdroj: [2]

Pre potreby odhadu incidencie HCC pre roky 2023-2030, DR použil dáta odhadu incidencie z databázy Národného onkologického registra. Grafické zobrazenie tejto odhadovanej incidencie za roky 2022-2030 je uvedené na obrázku 15.

Obrázok 15 Odhad vývoju incidencie diagnózy C22



Zdroj: [2]

Vzhľadom na fakt, že onkologický register modeluje trend pre všetky prípady nádorov pečene bez príslušnosti k histologickému podtypu, DR odhadol, že z celej diagnózy C22 (zhubný nádor pečene a vnútropečenných žilových ciest) bude HCC (C22.0) v 90% zastúpení spomedzi všetkých nádorov pečene

Publikácia Šafčák a kol. z ktorej odvodil podiely incidentných pacientov v jednotlivých štádiách podľa BCLC štádií:

Kedže ATEZO+BEVA je indikovaný na použitie pri pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu, čo vo vyjadrení klasifikačného systému BCLC predstavuje štádium BCLC C, DR odhadol distribúciu pacientov z odhadu celkovej incidencie do jednotlivých štádií ochorenia aplikovaním percentuálneho zastúpenia získaného z publikácie Šafčák a kol. [39]. Šafčák a kol. realizovali multicentrickú retrospektívnu a observačnú štúdiu, v ktorej skúmali pacientov s diagnostikovaným HCC počas obdobia od 2010 až do 2016 na Slovensku, v špecializačných centrách v BB, BA, KE, MI, NR a PP. Inklúzne kritéria boli konzistentné s EASL-EORTC guidelineami, teda HCC potvrdené histopatologickým vyšetrením alebo magnetickou rezonanciou. Exklúzne kritéria boli: nedostupná etiológia, cryptogenická etiológia a kombinované alebo zriedkavé etiologie. Zastúpenie štádií pacientov, ktoré zistili autori štúdie bolo nasledovné:

- Štádium BCLC 0-A = 15,52%
- Štádium BCLC B=27,33%
- Štádium BCLC C= 36,85%
- Štádium BCLC D = 20,30%.

Výsledné zastúpenie pacientov v jednotlivých štádiách je zobrazené v tabuľke 17.

Tabuľka 17 Odhad zaradenia pacientov z odhadu incidencie do jednotlivých štádií podľa BCLC klasifikácie

	Rok	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Incidencia	Muži	324	332	339	347	350	356	363
	Ženy	165	167	168	170	175	178	180
	Spolu C22	489	499	507	517	525	534	543
	Z toho HCC	440	449	456	456	473	481	489
Štádia ochorenia	BCLC 0-A	68	70	71	72	73	75	76
	BCLC B	120	123	125	127	129	131	134
	BCLC C	162	465	168	171	174	177	180
	BCLC D	90	91	92	95	97	98	99

Zdroj:[2]

Zo všetkých pacientov z publikácie Šafčák a kol. boli intervencie podávané pacientom zastúpené nasledovne:

- 7% resekcia
- 6% transplantácia
- 8% rádiovfrekvenčná ablácia
- 24% TACE
- 35% sorafenib
- 19% symptomatická terapia

DR ďalej na základe dostupných informácií o pacientoch ktorí boli zaradení do štúdie opísanej v publikácii Šafčák a kol., týkajúcich sa výkonnostného stavu, Child-Pugh skóre, etiologie a komorbidít, odhadol percento pacientov, ktorí by boli indikovaní na liečbu kombináciou ATZ+BEVA v štádií. Vychádzal pritom z celkového počtu pacientov, ktorí boli v rámci publikácie liečení sorafenibom v štádiu BCLC C, nakoľko predpokladal, že práve títo pacienti v rámci štádia BCLC C budú v prípade schválenia žiadosti liečení intervenciou ATZ+BEVA. Výpočet odhadu je uvedený v tabuľke 18.

Tabuľka 18 odhad DR počtu pacientov vhodných na liečbu intervenciou ATZ+BEVA

Pacienti BCLC C	178	
Liečenie sorafenibom	126	70,79%
ECOG 0-1	124	69,66%
Child-Pugh A	73	41,01%
bez autoimunitných ochorení	72	40,45%
bez iných kontraindikácií	72	40,45%

Zdroj:[2]

Výsledné percentá zastúpenia pacientov vhodných na liečbu ATZ+BEVA z výpočtov vyššie potom DR aplikoval na pacientov z odhadovanej incidencie pre roky 2022-2028. Počet odhadovaných pacientov je uvedených v tabuľke 19.

Tabuľka 19 odhad incidencie pacientov vhodných na liečbu ATZ+BEVA v rokoch 2022-2028 v štádiu BCLC C

Rok	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti štádia BCLC C	162	165	168	171	174	177	180
Vhodní na terapiu ATZ+BEVA	66	67	68	69	70	72	73

Zdroj:[2]

Podľa DR môže byť ATEZO+BEVA použitý aj u pacientov v štádiu BCLC B a to v 1. línii liečby v prípade, ak je kontraindikované použitie TACE. Podľa DR, ktorý sa odkazuje na publikáciu Šafčák a kol. bola TACE kontraindikovaná u 9,09% pacientov, u ktorých bol následne indikovaný sorafenib. DR predpokladá, že podobne ako pri BCLC C, aj v tomto prípade 40,45% z týchto pacientov bude užívať ATZ+BEVA a zvyšok sorafenib. U pacientov v štádiu BCLC B po progresii ochorenia po predošlej lokálnej liečbe je podľa DR rovnako indikované podanie systémovej terapie v 2. línii, prípadne v 3. línii liečby, pričom podľa DR v tomto prípade najvhodnejšiu liečebnú alternatívu predstavuje sorafenib. V publikácii Šafčák a kol. bol podľa DR sorafenib použitý v 2. línii u 30,30% a v 3. línii u 3,03% pacientov, ktorí boli iníciaľne indikovaní na inú liečebnú modalitu. DR aj v týchto líniiach predpokladá, že približne 40,45% pacientov bude užívať ATZ+BEVA a zvyšok sorafenib.

Predpoklady pacientov, ktorí by užívali ATZ+BEVA v štádiu BCLC B je uvedený v tabuľke 20.

Tabuľka 20 odhad pacientov z incidencie 2022-2028 užívajúcich ATZ+BEVA v štádiu BCLC B

Rok/predpoklad počtu pacientov	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti v štádiu BCLC B	120	123	125	127	129	131	134
Pacienti s použitím sorafenibu v 1. línii	11	11	11	12	12	12	12
Pacienti s použitím sorafenibu v 2. línii	36	37	38	39	39	40	40
Pacienti s použitím sorafenibu v 3. línii	4	4	4	4	4	4	4
Pacienti s použitím ATZ+BEVA v 1. línii	4	5	5	5	5	5	5
Pacienti s použitím ATZ+BEVA v 2. línii	15	15	15	16	16	16	16
Pacienti s použitím ATZ+BEVA v 3. línii	1	2	2	2	2	2	2
Počet pacientov úvodne štádia BCLC B vhodných na ATZ+BEVA	21	21	21	21	22	23	23

Zdroj:[2]

DR do výpočtu dopadu na rozpočet zarátal aj pacientov z štádií BCLC 0-A, Podľa DR je toto opodstatnené preto, lebo napriek iníciaľne kuratívnejmu zámeru terapie pacientov v štádiu BCLC 0-A, dochádza u 30-50% z nich v 5-ročnom sledovaní k lokálnej rekurencii, eventuálne k vzdialenej diseminácii. Použitie dvojkombinácie v 2. alebo 3. línii liečby predstavuje v tomto prípade 1. líniiu systémovej terapie lokálne pokročilého eventuálne metastatického ochorenia.

Podľa DR, ktorý zdroj svojho tvrdenia neuviedol, dochádza k nutnosti indikácie sorafenibu v 2. línii liečby u 13,33% a v 3. línii liečby u 9,33% pacientov, úvodne diagnostikovaných v štádiu BCLC 0-A. Prepočet DR vhodných pacientov na liečbu dvojkombináciou ATEZO + BEVA na základe indikačných kritérií (40,45%) je uvedený v tabuľke 21.

Tabuľka 21 Predpokladaný počet z incidencie 2022-2028 pacientov vhodných na liečby ATEZO+BEVA, úvodne diagnostikovaných v štádiu BCLC 0-A

Rok/predpoklad počtu pacientov	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti v štádiu BCLC 0-A	68	70	71	72	73	75	76
Pacienti s použitím sorafenib v 2. línii	9	9	9	10	10	10	10
Pacienti s použitím sorafenib v 3. línii	6	7	7	7	7	7	7
Pacienti s použitím ATZ+BEVA v 2. línii	4	4	4	4	4	4	4
Pacienti s použitím ATZ+BEVA v 3. línii	3	3	3	3	3	3	3
Počet pacientov úvodne štádia BCLC B vhodných na ATZ+BEVA	6	6	6	7	7	7	7

Zdroj:[2]

Celkový počet odhadu liečených pacientov v rokoch 2022-2028 je uvedený v tabuľke 22.

Tabuľka 22 Odhad celkového počtu liečených pacientov v rokoch 2022-2028

Rok/predpoklad počtu pacientov	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti v štádiu BCLC C, liečení ATZ+BEVA v 1. línii liečby	66	67	68	69	70	72	73
Počet pacientov úvodne štádia BCLC B, liečených ATZ+BEVA	21	21	21	22	22	23	23
Počet pacientov úvodne štádia BCLC 0-A, liečených ATZ+BEVA	6	6	6	7	7	7	7
Celkový počet indikovaných pacientov ročne	92	94	96	98	99	101	103
	■	■	■	■	■	■	■
Výsledný počet pacientov vhodných na ATZ+BEVA		■	■	■	■	■	■

Zdroj:[2]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. DR dopad predpokladal pre pacientov s akoukoľvek etiológiou a zároveň s úhradou výlučne do progresie. DR predpokladá zaradenie ATZ v polovici roku 2023.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad (Tecentriq + Bevacizumab)	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix sorafenib 60% a lenvatinib 40%)	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 24 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR rozpočítané na obdobia

	1-12 mesiacov	12-24 mesiacov	25-36 mesiacov	1-24 mesiacov	1-36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov					
náklady na Tecentriq					
náklady na Bevacizumab					
Spolu hrubý dopad (Tecentriq + Bevacizumab)					
náklady na nahrádzanú liečbu					
(terapeutický mix sorafenib 60% a lenvatinib 40%)					
Spolu čistý dopad					

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Pre výpočet pacientov vhodných na liečbu ATZ v kombinácii so sorafenibom sme vychádzali z projektovanej incidencie podľa scenára DR a upravenej databázy predloženej MUDr. Šafčákom emailom dňa 12.2.2023 podľa postupu DR.

Predpoklady o počte novodiagnostikovaných pacientov s HCC neakceptujeme. Podiel liečených pacientov, aj podiele pacientov vhodných na ATZ+BEVA **akceptujeme**, avšak dáta sme upravili podľa databázy predloženej autorom podkladovej štúdie Šafčák a kol. Podrobnú diskusiu a preferované nastavenie BIA uvádzame v bodoch nižšie:

V tabuľke 25 predkladáme aktualizáciu údajov pre výpočet vhodných pacientov z jednotlivých štádií podľa predloženej aktualizovanej databázy autorom štúdie doktorom Šafčákom. Staršia verzia tejto databázy tvorila podklad pre výpočet počtu pacientov, ktorý uvádza DR v predloženej nastavení. Ako predpoklad vhodného pacienta na liečbu ATZ+BEVA sme použili kritériá:

- liečení sorafenibom
- Child Pugh A

Tabuľka 25 Vhodní pacienti na liečbu ATZ+BEVA podľa kritérií liečby sorafenibom a Child-Pugh A

Vhodní pacienti podľa kritérií DR (liečenie sorafenibom, Child-Pugh A príp. nedostávali sorafenib v predchádzajúcej línii)	Počet pacientov z celého súboru podľa BCLC štádií	Percento pacientov z celého súboru podľa BCLC štádií
BCLC C 1. lúnia	66	37%
BCLC C 2. lúnia	5	2,7%
BCLC B 1 lúnia	5	3,8%
BCLC B 2. lúnia	29	22%
BCLC B 3. lúnia	2	1,5%
BCLC 0-A 2. lúnia	7	9,3%
BCLC 0-A 3. lúnia	6	8%

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

Vzhľadom na skutočnosť, že NIHO navrhuje zúženie indikačného obmedzenia iba pre pacientov s vírusovou etiológiou, ako bolo bližšie diskutované v časti 4.4.2, vypočítané podiely pacientov bolo potrebné očistiť výsledné zastúpenie o pacientov s ne-vírusovou etiológiou. Pre odvodenie počtov pacientov s vírusovou etiológiou sme použili údaje z retrospektívnej kohortnej štúdie Skladany a kol., v ktorej skúmali etiológiu ochorenia HCC u pacientov v SR. Podľa štúdie malo v SR vírusovú etiológiu 30%, z čoho 17% hepatitídu typu C a 13% hepatitídu typu B [30]. Výsledný počet pacientov vhodných na liečbu ATZ+BEVA s vírusovou etiológiou uvádzame v tabuľke nižšie:

Tabuľka 26 Vhodní pacienti na liečbu ATZ+BEVA podľa kritérií liečby sorafenibom a Child-Pugh A s vírusovou etiológiou

	Počet pacientov z celého súboru podľa BCLC štádií	Percento pacientov z celého súboru podľa BCLC štádií
BCLC C 1. lúnia	20	11,2%
BCLC C 2. lúnia	2	1,1%
Spolu BCLC C	22	12,2%
BCLC B 1 lúnia	2	1,1%
BCLC B 2. lúnia	9	6,8%
BCLC B 3. lúnia	1	0,8%
Spolu BCLC B	12	9%
BCLC 0-A 2. lúnia	2	2,7%
BCLC 0-A 3. lúnia	2	2,7%
Spolu BCLC 0-A	4	5,3%

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

S ohľadom na fakt, že onkologický register modeluje trend pre všetky prípady nádorov pečene bez príslušnosti k histologickému podtypu, DR odhadol, že z celej diagnózy C22 (zhubný nádor pečene a vnútropečeňových žilových ciest) bude HCC (C22.0) v 90% zastúpení spomedzi všetkých nádorov pečene. Uvedený odhad DR nevysvetlil, ani nepodložil. NIHO sa preto prikláňa k výpočtu počtu pacientov podľa publikácie Šafčák a kol., z ktorej autor vychádzal pri odvodení počtu pacientov do dopadu na rozpočet, kedy plnilo inklúzné kritériá 483 zo 700 pacientov s diagnózou MKCH C22, teda 69%. Uvedený podiel aplikujeme pre výpočet pacientov s HCC v BIA. [REDACTED]

Aplikovaním vyššie uvedených odhadov z aktualizovanej databázy Šafčák a kol. na projektovanú incidenciu NCZI získame nasledovné odhady pacientov indikovaných pre užívanie ATZ+BEVA v štádiách BCLC:

Tabuľka 27 Odhad pacientov podľa incidencie NCZI vhodných na liečbu ATZ+BEVA - NIHO scenár

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
odhad podľa NCZI C22	499	507	517	525	534	543	551
69 % zastúpenie HCC (Šafčák a kol.)	344	350	357	362	368	375	380
BCLC 0-A	53	54	55	56	57	58	59
BCLC B	94	96	97	99	101	102	104

BCLC C	127	129	131	134	136	138	140
počet pacientov s vírusovou etiológiou BCLC 0-A	3	3	3	3	3	3	3
počet pacientov s vírusovou etiológiou BCLC B	9	9	9	9	9	9	9
počet pacientov s vírusovou etiológiou BCLC C	16	16	16	17	17	17	17
Sumárne za všetky štádiá	27	28	28	29	29	29	30
■	■	■	■	■	■	■	■
MS (predpokladané zaradenie k 1.8.2023)	■	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov do modelu	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: vlastné spracovanie

DR v modeli predpokladal, že komparátor a bevacizumab je užívaný rovnako dlho, ako atezolizumab. Uvedené nastavenie neakceptujeme a zmenili sme ho na čas na liečbe jednotlivých liečiv z modelu.

Zastúpenie intervencií v pomere 60:40 neakceptujeme. Podľa dostupných údajov z NCZI bol v roku 2021 lenvatinib predpísaný iba v počte 19 ks balení, pričom sorafenib bol predpísaný v 508 baleniach v rámci diagnózy HCC. Skutočnosť, že sa lenvatinib používa iba zriedka bola potvrdená aj odborníkom na klinickú onkológiu, s ktorou NIHO túto skutočnosť konzultoval. Nastavenie mixu sme upravili na pomer 95:5.

Predpokladané zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov odhadujeme na 1.8.2023.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Nižšie uvádzame zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet u dospelých pacientov iba pre indikáciu: v kombinácii s bevacizumabom na liečbu neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu s pečeneňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu, u ktorých ochoreniu predchádzala vírusová etiológia.

Základné nastavenie NIHO

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■■■■■ eur a čistý dopad ATZ + BEVA vo výške ■■■■■ eur.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy (ak sa zohľadní aj neistota) bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■■■ eur, pričom čistý dopad Tecentriqu v kombinácii s bevacizumabom po zarataní nahrádzanej liečby bude ■■■■■ eur.

Doplňkové nastavenie NIHO

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■

Odhad je v oboch scenároch spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov v jednotlivých štádiách BCLC a zároveň pomeru výskytu vírusovej etiológie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –scenár

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu mix komparátorov sorafenib lenvatinib 95:5)	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (náklady na Tecentriq + Bevacizumab)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (náklady na Tecentriq + Bevacizumab)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (náklady na Tecentriq + Bevacizumab)	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■

mix komparátorov sorafenib, lenvatinib 95:5			
náklady na bevacizumab	■	■	■
náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade	■	■	■
náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (ATZ+BEVA)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (ATZ+BEVA)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (ATZ+BEVA)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■

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

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – doplnkový scenár

	■	■	■	■	■	■
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
náklady na nahradzanú liečbu mix komparátorov sorafenib lenvatinib 95:5)	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (náklady na Tecentriq + Bevacizumab)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (náklady na Tecentriq + Bevacizumab)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (náklady na	■	■	■	■	■	■

Tecentriq + Bevacizumab)						
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – doplnkový scenár [redacted]

	■	■	■
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na nahradzanú liečbu mix komparátorov sorafenib, lenvatinib 95:5	■	■	■
náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade	■	■	■
náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
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 ujmách 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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách 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?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
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 potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
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 / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie ATZ+BEVA (voči sorafenibu, ktorý je aktuálne dominantne zastúpený v klinickej praxi na SR, voči lenvatinibu prínos preukázaný nebol) v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie ATZ+BEVA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadril, že na Slovensku súčasná liečba HCC nie je v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami keďže chýbajú nové liečiva ako Tecentriq. U lekárov pracujúcich s HCC pacientmi môže

nekategorizovanie Tecentriqu podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovanie Tecentriqu na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie ATZ+BEVA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Pacienti so závažnými neurologickými a pohybovými problémami môžu mať problém dochádzať na podanie preparátu do zdravotníckeho onkologického centra, nakoľko je to fyzicky namáhavé, je potrebný sprievod a pre pacienta je cestovanie finančne náročnejšie v porovnaní napr. s tabletkovou formou sorafenibu, alebo lenvatinibu ktorú pacient užíva orálne doma.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008;)

Atezolizumab v rámci ATZ+BEVA je podávaný v intravenózne forme zdravotníckym pracovníkom. Podávanie atezolizumabu prebieha v rovnaký deň, ako u bevacizumabu. Vzhľadom na to, že komparátory sorafenib a lenvatinib sú užívané vo forme tabliet, ktoré sa užívajú perorálne, bez podania zdravotníckym personálom, prípadná kategorizácia atezolizumabu by tak vytvorila organizačnú záťaž v porovnaní s užívaním sorafenibu alebo lenvatinibu.

Liečba ATZ+BEVA je spojená so zlepšením prežívania pacientov (v porovnaní so sorafenibom, zlepšenie prežívania voči lenvatinibu nebolo preukázané), dá sa preto očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa môže indikovať v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečevou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov.

Odborník A sa vyjadril, že by nové liečivo malo byť predpisované lekárom centra s adekvátnym vzdelaním a skúsenosťami z liečby uvedenej diagnózy.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie British Liver Trust, spracovaný v hodnotení NICE [29]. Pacienti by pokladali za najdôležitejší výsledok liečby predĺženie prežívania.

Rovnosť v prístupe (H0201)

Pacienti, ktorí majú neurologické a pohybové problémy môžu mať problém dochádzať do špecializovaných centier na podanie infúzií ATZ+BEVA. Súčasná štandardná liečba je v tabletovej forme, nevyžaduje pravidelné dochádzanie na podanie. Je možné, že časť tejto skupiny pacientov sa nedostane k liečbe ATZ.

7.3.2. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu atezolizumabu na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v OS a PFS však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní so sorafenibom.

7.3.3. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by podľa najmä mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiadúce účinky lieku. Ďalej je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepší a skvalitní život; ako dlho bude nutné liečivo brať a aké sú mílniky a ciele liečby.

7.3.4. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Atezolizumab sa nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ to klinický stav pacientky nevyžaduje. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či prerušiť liečbu sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Ženy počas a 5 mesiace po liečbe atezolizumabom majú užívať účinnú antikoncepciu. [13].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1-4; 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5-6): Daniel Kozák, M.Sc.
Autor: Mgr. Adam Bačik

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci: Odborník: ■■■

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Bačik A., Kozák D., Palenčár M.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/D; 2022; 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 formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). 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 nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. 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®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. 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.

8. Zdroje

-
- [1] Jonathan M Schwartz , UpToDate, Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma, 08/2022, <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma>
- [2] Roche Registration GmbH, Farmakoekonomický rozbor za účelom kategorizácie lieku, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [3] Childs A., Status of hepatocellular cancer in Europe, 2013, <https://cco.amegroups.com/article/view/2770/3954>
- [4] Mühlberger N., HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656539/>
- [5] Gagandeep Brar, Hepatocellular Carcinoma Survival by Etiology: A SEER-Medicare Database Analysis, AASLD, 2020, <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1564>
- [6] Farmakoekonomický rozbor lieku Lenvima, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20009>
- [7] Yoon Jin Lee, Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis, 2015, <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.14140690>
- [8] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, Journal of hepatology, 2018, [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/pdf)
- [9] Cancer Research UK, BCLC staging system and the Child-Pugh system, 2021, <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bclc-staging-system-child-pugh-system>
- [10] EMA, CHMP extension of indication variation assessment report, 09/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [11] Bruix J., Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper, 10/2021, [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)01903-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)01903-6/fulltext)
- [12] ESMO, Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines, 03/2021, <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>
- [13] ADC, Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzný roztok, <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/tecentriq-1-200-mg-koncentrat-na-infuzny-roztok-302038.html>
- [14] Finn R.S, ATEZO plus BEVA in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, 05/2020, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915745>
- [15] ADC, Avastin 25 mg/ml infúzný koncentrát, <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/avastin-25-mg-ml-infuzny-koncentrat-934790.html>
- [16] EMA, CHMP extension of indication variation assessment report, 09/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [17] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Nexavar, použité 11/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima, použité 11/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_sk.pdf
- [19] NCZI, ÚČET POISTENCA – HUMÁNNE LIEKY HRADENÉ Z VEREJNÉHO ZDRAVOTNÉHO POISTENIA V SR, https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [20] MZSR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2022 – 31.12.2022, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202212>

- [21] Thomas Yau, MD, Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial, 12/2021, [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00604-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00604-5/fulltext)
- [22] NICE, Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma, 12/2020, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/chapter/1-Recommendations>
- [23] SÚKL, TECENTRIQ, použité 11/2022, <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222461&tab=info>
- [24] A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-line Treatment of Participants With Unresectable Hepatocellular Carcinoma, použité 12/2022, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01761266>
- [25] Richard S. Finn, Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, 05/2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1915745>
- [26] Batson S, Atezolizumab in first-line metastatic hepatocellular carcinoma, 03/2020
- [27] Cheng A., Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma, 12/2021, [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02241-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02241-8/fulltext)
- [28] Batson S, Atezolizumab in first-line metastatic hepatocellular carcinoma – aktualizované dáta z data cut-off 08/2020, 03/2020
- [29] NICE, Single Technology Appraisal Atezolizumab with bevacizumab for untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma [ID1655], 04/2020, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/evidence/committee-papers-pdf-8954415181>
- [30] Skladaný et. al., Hepatocellular carcinoma in central Slovakia – tertiary referral centre experience with 207 patients, 2018
- [31] CADTH, PCODR final clinical guidance report - Clinical Report Atezolizumab (TECENTRIQ), 11/2020, https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC_fnCGR_REDACT_PostEC17Nov2020_final.pdf
- [32] NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data, 11/2022 <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
- [33] NICE, Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma, 2020, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666>
- [34] Hout et al, Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets, 05/2012, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867780/>
- [35] Ara R and Brazier J. E., Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice, 08/2010, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [36] F. Hoffmann-La Roche Ltd, Protocol A Phase III, open-label, randomized study of atezolizumab in combination with bevacizumab compared with sorafenib in patients with untreated locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma, https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT03434379/Prot_000.pdf
- [37] MZSR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2023 – 28.2.2023, 12/2022, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202302>
- [38] VŠZP, Usmernenie k centrálnemu nákupu liekov s účinnou látkou bevacizumab, 2022, https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/centralny-nakup/cn-lieky/list-pzs-cn-bevacizumab-od-2_2023.pdf
- [39] Šafčák D. a kol., Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: Clinical Patterns, Outcomes, and Prognostic Factors for Overall Survival—A Retrospective Analysis of a Slovak Cohort, 07,2021

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo atezolizumab (liek Tecentriq) na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (HCC):

- v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom pacientom s pečňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu.

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.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- 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 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



Názov organizácie



Pracovná pozícia

Lekár-sekundár

Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:

- zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov
- špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením
- iné (uvedte):

Zdravotný problém a opis liečiva

<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 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? 	<p>1/Predĺženie prežívania pri zachovanej kvalite života</p> <p>2/Predĺženie prežívania</p> <p>3/ v rámci danej diagnostickej jednotky-ano/HCC/</p>
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<p>1/ pomerne málo čo je v korelácii s celkovým počtom-incidenciou + prevalenciou ochorenia-/HCC-hepatocelulárny karcinóm/ ktoré na Slovensku považujeme za zriedkavé ochorenie</p> <p>2/ podľa klasifikácie Child Pugh-št A</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>1/ na Slovensku nie je používané</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi v jednotlivých indikáciách a aké je ich pomerné zastúpenie? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<p>1/majorita-hepatologom</p> <p>2/ na Slovensku je k dispozícii a prevažne používaný v klinickej praxi preparát Sorafenib/ v súčasnosti Ma výhodu vzhľadom na možnosť použitia generických preparátov.Preparát Lenvatinib sa prakticky zatiaľ nepoužíva.</p> <p>1/ nie</p> <p>2/ zatiaľ nie je zaužívaná</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>NA</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>ANO</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo</p>	<p>Implementácia hodnoteného liečiva prináša pokrok do liečby uvedenej diagnostickej jednotky</p>

<p>systemu 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>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>1/ lekár centra s adekvatným vzdelaním a skúsenosťami z liečby uvedenej diagnózy</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	
<p>• Hlavná správa</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Upozornenie na potrebu implementácie inovatívnych preparátov do liečebnej praxe na poli slovenskej onkologie 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! 	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

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 v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom emailu. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výzvy a odpovede je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Číslovanie reprezentuje postupnosť komunikácií v kategorizácii lieku Tecentriq pre všetky indikácie.

Žiadosť o súčinnosť emailom č.1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 20.01.2023	Dátum odpovede: 31.01.2023	
Vysvetlenie diskrepancie a doloženie podkladov medzi štúdiou Šafčák a kol. (predložený súbor „Safcak 2021.pdf“) a predloženým dokumentom „HCC_epidemiológia_data on file (Safcak).pdf“, ktorý sa na uvedenú štúdiu odkazuje	DR uviedol, že ide o aktuálnejšiu verziu databázy, ako tá, ktorá bola publikovaná pôvodne.	Odpoveď akceptujeme, uvedenú skutočnosť sme overili s autorom štúdie, ktorý nám poskytol databázu pacientov s uvedenými informáciami.
Vysvetlenie a doloženie zdroja s vyznačenými informáciami, z ktorých vychádzal pri odhade pacientov, ktorí budú užívať liečbu v štádiu BCLC B, najmä zdroj percentuálneho zastúpenia ECOG výkonnosti, Child-Pugh A, výskytu autoimunitných ochorení a iných kontraindikácií:	DR uviedol, že pri odhade počtu pacientov vychádzal zo zastúpenia pacientov, ich intervencií a charakteristík podľa databázy, ktorá tvorila podklad pre štúdiu Šafčák a kol.	Odpoveď akceptujeme, uvedenú skutočnosť sme overili s autorom štúdie, ktorý nám poskytol databázu pacientov s uvedenými informáciami.
Doložiť zdroj s vyznačenými informáciami, z ktorých DR vychádza pri odhade, že TACE je kontraindikovaná u 9,09% pacientov v štádiu BCLC B a prečo predpokladá, že aj v skupine BCLC B bude 40,45% z pacientov, ktorí sú kontraindikovaní na TACE bude užívať ATZ+BEVA a zvyšok sorafenib. Tiež vysvetlenie, z akých predpokladov DR vychádza pri tvrdení, že v BCLC B bol sorafenib použitý v 2. línii u 30,30% a v 3. línii u 3,03% pacientov a prečo DR predpokladá, že v prípade schválenia atezolizumabu bude 40,45% z nich užívať atezolizumab	DR uviedol, že pri odhade počtu pacientov vychádzal zo zastúpenia pacientov, ich intervencií a charakteristík podľa databázy, ktorá tvorila podklad pre štúdiu Šafčák a kol.	Odpoveď akceptujeme, uvedenú skutočnosť sme overili s autorom štúdie, ktorý nám poskytol databázu pacientov s uvedenými informáciami.
Vysvetlenie a doloženie zdroja s vyznačenými informáciami, podľa ktorých DR predpokladá, že v štádiu BCLC 0-A, dochádza u 30-50% z pacientov v 5-ročnom sledovaní k lokálnej rekurencii, eventuálne k vzdialenej diseminácii a rovnako podľa ktorého predpokladá použitie dvojkombinácie v 2. línii liečby u 13,33% a v 3. línii liečby u 9,33% pacientov, úvodne diagnostikovaných v štádiu BCLC 0-A. Rovnako vysvetlenie, prečo predpokladá, že títo pacienti už nie sú zahrnutí do štádia BCLC B, resp. BCLC C vo výpočtoch	DR uviedol, že pri odhade počtu pacientov vychádzal zo zastúpenia pacientov, ich intervencií a charakteristík podľa databázy, ktorá tvorila podklad pre štúdiu Šafčák a kol. DR uvádza, že žiaden pacient v databáze nie je uvedený dva krát, keďže jednotlivé záznamy obsahujú rodné číslo, ako unikátny identifikátor.	Odpoveď akceptujeme, uvedenú skutočnosť sme overili s autorom štúdie, ktorý nám poskytol databázu pacientov s uvedenými informáciami.

<p>Vysvetlenie a dolozenia zdroja s vyznačenými informáciami, podľa ktorého predpokladá, že z celej skupiny odhadovanej incidencie diagnózy C22 bude 90% pacientov s HCC s ohľadom na skutočnosť, že v rámci Vami predloženého súboru DR uvádza, že „v spracovanom súbore pacientov splnilo hlavné inklúzne kritérium – diagnóza hepatocelulárneho karcinómu na základe diagnostických kritérií podľa EASL celkovo 483 pacientov (z celkového počtu cez 700 vedených pod diagnózou MKCH C22.0 až C22.9)“.</p>	<p>DR uvádza, že C22.0-C22.9 je diagnóza MKCH, ktorá nedefinuje histologickú povahu nádorového procesu. DR v odpovedi ďalej špecifikuje, aké sú možné dôvody vyradenia, avšak podklady k odhadu, že pacientov s HCC z tejto skupiny tvorí 90% nedodal.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme, uvedenú skutočnosť sme overili s autorom štúdie, ktorý nám poskytol databázu pacientov s uvedenými informáciami.</p>
---	--	--

Výzva č.2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 07.02.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 13.02.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Dodať aktualizáciu predloženého nepriameho porovnania (súbor „Mtech Access Ltd_HCC NMA report V1.0_090320“), ktoré vychádza z údajov z data cut-off z roku 2019 na údaje z data cut-off 2020, z ktorého výsledky DR používa vo farmako-ekonomickom modeli v základnom scenári pre odvodenie účinnosti atezolizumabu+bevacizumabu v porovnaní s lenvatinibom a sorafenibom.</p>	<p>DR predložil novú verziu NMA.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme</p>
<p>Vysvetliť dôvod a doložiť príslušné podklady, ktoré toto tvrdenie podporujú, prečo DR vo farmako-ekonomickom modeli predpokladá rovnaký výskyt nežiadúcich udalostí pri sorafenibe aj lenvatinibe</p>	<p>Držiteľ registrácie uviedol, že postupoval konzervatívne, keď predpokladal, že výskyt nežiadúcich udalostí pre lenvatinib je porovnateľný s výskytom NU pre sorafenib zo štúdie IMbrave150 je, pretože reálne je výskyt NU u lenvatinibu pravdepodobne mierne vyšší. Uvedené tvrdenie ďalej podporil štúdiou Kudo et al. 2018, v ktorej porovnávali sorafenib a lenvatinib, pričom pri lenvatinibe sa vyskytlo mierne viac nežiadúcich udalostí.</p> <p>Držiteľ registrácie však uvádza, že v rámci analýzy užitočnosti nákladov tvoria NU v ramene lenvatinibu 0,6 % celoživotných diskontovaných nákladov a ide o faktor, ktorý len málo ovplyvňuje nákladovú efektívnosť“.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme</p>

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 32: NMA Checklist validity

Study reference	Batson et al., 2020 [28]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Áno - NIHO analyzovalo výlučne relevantné štúdie pre Slovenský kontext úrovne 1 NMA (IMbrave150 a Reflect). V uvedených štúdiách je populácia relevantná klinickej praxi.
Are any relevant interventions missing?	Nie, úroveň 1 z NMA je relevantná pre Slovenský kontext.
Are any relevant outcomes missing?	Áno, komparatívna bezpečnosť, analýza kvality života
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Áno, level 1 je relevantný pre Slovenský kontext
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Nejasné - v NMA uvádzajú, že identifikovali 55 RCT, pričom do NMA zapracovali 23 z nich. Zároveň, NMA pracuje len so štúdiami, ktoré boli publikované po roku 2007 (kedy bol v US schválený sorafenib), čo potencionálne vylučuje intervencie, ktoré boli skúmané pred týmto rokom.
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Áno
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	Nie
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	Nie
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Áno - NMA identifikovala premenné, v ktorých sa populácia v štúdiách líšila: Zastúpenie pacientov v Asia-Pacific regióne, Child-Pugh stupeň, BCLC štádium, virálna etiológia, PD-L1 status, a MVI.
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Áno, vo feasibility assesment, ktorý predchádzal NMA.
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Áno, DR použil random effect a fixed effect Bayesian NMA.
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	N/A
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	N/A
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	DR realizoval sub-group analýzu pre ukazovateľ OS intervencií úrovne 1, ale nie pre PFS intervencií úrovne 1, ktorá bola relevantná pre SR
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Áno

12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Áno
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Áno – pre OS, avšak pre PFS intervencií úrovne 1 nebola realizovaná subgroup analýza.
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Áno
15. Are the individual study results reported?	Áno
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Nie
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Áno
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Áno
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Čiastočne, DR realizoval subgroup analýzu pre OS, no nie pre PFS.
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	DR nešpecifikoval žiadne závery.
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Áno – DR sponzoroval ITC
22. If yes, were steps taken to address these?	Nie