

Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc

Hodnotenie zdravotníckej technológie

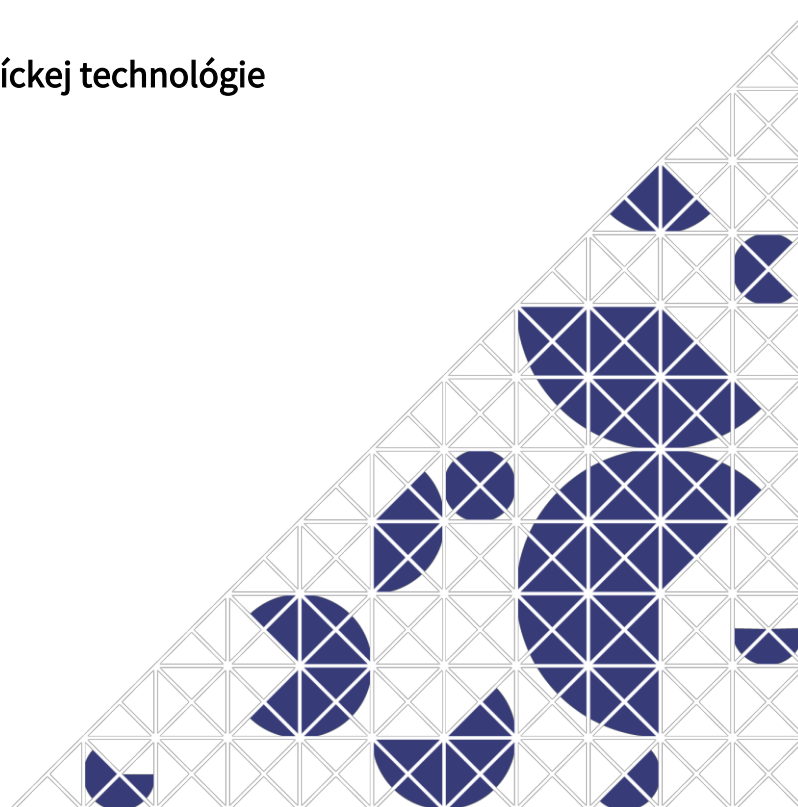
Číslo žiadosti:
26645

ATC skupina:
L01FF05

ŠÚKL kód:
5268C

Publikované dňa:
18.04.2023

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: 26B /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a vlastnosti technológie	20
4. Hodnotenie klinického prínosu	24
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	24
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – porovnanie s chemoterapiou.....	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	49
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	51
6. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – porovnanie CMA s pembrolizumabom	52
6.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti – porovnanie s pembro	52
6.2. Základný popis a vstupy do analýzy	52
7. Hodnotenie dopadu na rozpočet	57
7.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	57
7.2. Základný scenár predložený DR	57
7.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	59
8. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	62
8.1. Etická analýza	62
8.2. Organizačné aspekty	63
8.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	64
8.4. Právne aspekty.....	64
9. Zdroje.....	67
10. Apendix	70
10.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	70
10.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	70

10.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	74
10.4. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)	10
Tabuľka 2: TNM klasifikácia NSCLC podľa AJCC/UICC.....	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 4 Prehľad vybraných charakteristík subpopulácie PD-L1 high WT (predmetná populácia) štúdie Impower110	27
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie Impower110 v ukazovateli mortalita v predmetnej populácii.	27
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie Impower110 v ukazovateľoch pre morbiditu v predmetnej populácii.	29
Tabuľka 7: NMA výsledky OS HR ATZ vs. PEMBRO podľa FP.....	30
Tabuľka 8: NMA výsledky PFS HR ATZ vs. PEMBRO podľa FP	30
Tabuľka 9: Prehľad nežiaducich udalostí v štúdiu Impower110 podľa závažnosti.....	31
Tabuľka 10: Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí v štúdiu Impower110 podľa typu a závažnosti	32
Tabuľka 11 Výsledky NMA ATZ vs. PEMBRO pre ukazovatele bezpečnosti	32
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	38
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	40
Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa času do smrti v ekonomickom modeli – základný scenár	42
Tabuľka 15 Prehľad kvality života podľa progresie v ekonomickom modeli.....	42
Tabuľka 16 Prehľad kvality života podľa on/off treatment v ekonomickom modeli.....	42
Tabuľka 17 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT.....	44
Tabuľka 18 Zastúpenie následnej liečby - porovnanie s chemoterapiou	46
Tabuľka 19 Náklady na manažment pacientov s NSCLC v stave pred a po progresii ochorenia - staršie podanie ID 16061.....	47
Tabuľka 20 Náklady na manažment pacientov s NSCLC v stave pred a po progresii ochorenia - novšie podanie ID 14082.....	48
Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	50
Tabuľka 22: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	51
Tabuľka 23 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT - pembrolizumab	53
Tabuľka 24 Zastúpenie následnej liečby - porovnanie s pembrolizumabom.....	54
Tabuľka 25 výsledky základného scenára predloženého DR - CMA	55
Tabuľka 26 výsledky základného scenára predloženého DR - CMA (NIHO scenár)	56
Tabuľka 27 výpočet pacientov indikovaných na liečbu ATZ v scenári DR	58
Tabuľka 28 Kalkulácia počtu pacientov - scenár DR	58
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky ■.....	58
Tabuľka 30 Výpočet pacientov indikovaných na liečbu ATZ v scenári NIHO	59
Tabuľka 31 Výpočet pacientov vhodných na ATZ po rokoch	60
Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO ■, v eur.....	60
Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – ■.....	61

Obrázky

Obrázok 1 Algoritmus liečby SCC štádium IV.....	18
Obrázok 2 Algoritmus liečby NSCC štádium IV bez genetických mutácií	18
Obrázok 3 Algoritmus liečby NSCLC IV. štádium	19
Obrázok 4 Impower110 K-M krivka pre OS v populácii PD-L1 high WT (10.9.2018)	28
Obrázok 5 Impower110 K-M krivka pre OS v populácii PD-L1 high WT (4.2.2020)	28
Obrázok 6 Impower110 K-M krivka pre OS v populácii PD-L1 high WT (4.2.2020) adjustované metódou RPSFTM... ..	29
Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ v ukazovateli OS (zmiešaná histológia).....	39
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene chemoterapie v ukazovateli OS	39
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ v ukazovateli PFS (pre zmiešanú histológiu NSCLC)	41
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene chemoterapie v ukazovateli PFS.....	41
Obrázok 11: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre ATZ (zmiešaná histológia)	44
Obrázok 12: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre pemetrexed.....	45

Obrázok 13: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre gemcitabín.....	45
Obrázok 14 Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre platínu.....	46
Obrázok 15 Parametrizácia KM dát času na liečbe pre pembrolizumabu	53

Použité skratky

AE	adverse events - nežiaduce udalosti
AJCC	American Joint Committee on Cancer - Americký spoločný výbor pre rakovinu
ALK	Anaplastic lymphoma kinase - anaplastická lymfómová kináza
ATZ	atezolizumab
AUC	Area under the concentration-time curve - plocha pod krivkou časovo závislej plazmatickej koncentrácie liečiva
BSA	Body Space Area - telesný povrch
BSC	best supportive care
CI	Confidence Interval - interval spoľahlivosti
CT	computed tomography - počítačová tomografia
DOR	duration of response - trvanie odpovede
DR	držiteľ registrácie
EBUS	endoscopic bronchial ultrasound - endobronchiálna ultrasonografia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EGFR	epidermal growth factor receptor - receptor faktora rastu epidermy
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu
ESMO- MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale - ESMO stupnica veľkosti klinického prínosu
EUS	endoscopic ultrasound - ezofageálna ultrasonografia
FER	farmako-ekonomický rozbor lieku
FP	frakčný polynóm
Gem	Gemcitabín
Gem+Pt	Gemcitabín+Cisplatina
HR	hazard ratio
CHT	chemoterapia
i.v.	intravenózne podanie
IC	tumor infiltrating immune cells - nádor infiltrujúce imunitné bunky
IMp110	IMpower110
IO	indikačné obmedzenie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Inštitút pre kvalitu a hospodárnosť v zdravotníctve
K-M	Kaplan-Meier
KN024	KEYNOTE-024
KN042	KEYNOTE-042
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej Republiky
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network Meta Analysis - sieťová metaanalýza
NSCC	non-squamous cell carcinoma - neskvamocelulárny karcinóm
NSCLC	non small cell lung carcinoma - nemalobunkový karcinóm pľúc
OR	Odds ratio - pomer pravdepodobností
ORR	objective response rate - miera objektívnej odpovede
OS	Overall survival - celkové prežívanie
PD-L1	programmed cell death protein 1 ligand - ligan receptora programovanej bunkovej smrti 1
PEMBRO	pembrolizumab

Peme	Pemetrexed
Peme+Pt	Pemetrexed+Cisplatina
PET	pozitrónová emisná tomografia
PFS	Progression free survival - prežívanie bez progresie
PS	performance status - výkonnostný stav
RCTs	Randomised controlled trials - randomizované kontrolované štúdie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - kritériá na hodnotenie odpovede u solídnych nádorov
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Models
SCC	squamous cell carcinoma - skvamocelulárny karcinóm
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv - český Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TC	Tumor cells - nádorové bunky
TNM	z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis - klasifikácia zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz
TRAE	Treatment-related adverse events - nežiaduce udalosti spojené s liečbou
TTD	Time to confirmed deterioration - čas do zhoršenia príznakov
UICC	Union for International Cancer Control - Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ITT	intention to treat - populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
HRQoL	Health Related Quality of Life - kvalita života súvisiaca so zdravím

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 prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [redacted] eur za balenie v prípade, [redacted], čo zodpovedá [redacted] voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 891 eur.

Aj pri uvedenej zľave je prítomná vysoká miera neistoty, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od držiteľa registrácie (DR) zľavu aspoň vo výške [redacted], čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur. Neistota je spojená predovšetkým s odhadom dlhodobého prínosu.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

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

Odôvodnenie

- **Zhubný nádor pľúc je vo väčšine krajín sveta najčastejšie diagnostikovanou malignitou u mužov a u žien je celosvetovo na štvrtom mieste.** Príčinou väčšiny prípadov ochorenia je fajčenie. Zhubné nádory pľúc boli v roku 2019 najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia mužov a druhou najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia žien na Slovensku. Metastatické štádium ochorenia je považované za nevyliciteľné a liečba má za cieľ zmierniť príznaky ochorenia a spomaliť jeho ďalšiu progresiu. Ochorenie má podľa pacientov dopad na ich psychické prežívanie, ako aj na vzťahy s blízkymi.
- Podľa odborníka by kategorizovanie atezolizumabu poskytlo onkológovi možnosť výberu podľa jednotlivých požiadaviek u konkrétneho pacienta. Klinický onkológ má možnosť pacientovi liečbu „ušiť na mieru“, teda vybrať najvhodnejší liek.
- NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Tecentriq v adjuvantnej liečbe sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdií IMpower110 boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Zároveň aj podľa odporúčaní ESMO je ATZ v predmetnej indikácii vhodný pre pacientov s PS ECOG 0-1.
- **Liečba ATZ v porovnaní s chemoterapiou preukázala v klinickej štúdií IMpower110 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v ukazovateľoch mortality a morbidite. ATZ preukázal zlepšenie v kvalite života. Bezpečnostný profil liečby ATZ a chemoterapie bol porovnateľný.**
 - **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v mortalite (po adjustácii).** Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality, dlhšie OS o **7,1 mesiaca** v porovnaní s CHT, **HR = 0,69** (CI 0,48 – 0,99). Adjustácia bola vykonaná z dôvodu rozdielného zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po progresii u pacientov v ramene CHT a ATZ. Rozdiely bez adjustácie nie sú štatisticky významné.
 - **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v morbidite.** Medián PFS bol dlhší o 3,2 mesiaca pre ATZ vs. CHT (**PFS HR = 0,59**, CrI: 0,43 – 0,81). Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca bola **miera 2-ročného prežívania v ramene ATZ 47,1% a v ramene CHT 34,1 %** a miera 1-ročného PFS v ramene ATZ 39,2 % a v ramene CHT 19,2 %. ORR v ramene ATZ dosiahla 40,2% s mediánom DOR 38,9 mesiaca a v ramene CHT 28,6% s mediánom DOR 8,3 mesiaca.
 - **V rámci kvality života ATZ preukázal trvalé numerické zlepšenie fyzických funkcií a žiadne zhoršenie symptómov súvisiacich s rakovinou pľúc v porovnaní s CHT.**
 - **V rámci bezpečnosti bol v klinickej štúdií výskyt AE aj závažných AE medzi ATZ a CHT porovnateľný** avšak pri CHT častejšie viedli k vysadeniu liečby. V ATZ ramene bol vyšší výskyt AE sprostredkovaných imunitným systémom.

- Výsledky sú spojené s neistotou, nakoľko predmetná populácia tvorila len 35,8 % z populácie, ktorú bol úmysel liečiť (ITT) a nebola vopred definovanou skupinou pre primárne a sekundárne ukazovatele štúdie (status ALK a EGFR bol stanovený len u 60% účastníkov).
- **Na základe nepriameho porovnania neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej účinnosti ATZ v porovnaní s pembrolizumabom (PEMBRO).**
 - Zároveň uvedený výrok neznamena dôkaz, že ATZ a PEMBRO rozdielnu účinnosť nemajú. Výsledky sú spojené s veľkou neistotou a majú byť interpretované s opatrnosťou.
 - **Kvalita života** porovnaní s PEMBRO nebola kvalita života hodnotená.
 - **Neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej bezpečnosti** ATZ v porovnaní s PEMBRO.
- **V NIHO nastavení liečivo ATZ v porovnaní s CHT pri požadovanej výške úhrady ■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol ATZ voči CHT ICUR na úrovni 50,5-tisíc eur / QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■ zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok ATZ voči CHT. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia ATZ dosahuje ICUR voči CHT vo výške 83,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. ATZ dosahuje klinický prínos voči chemoterapii ■ QALY. Tecentriq pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška ÚZP za jedno balenie ATZ v požadovanej indikácii ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. ■

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty najmä z dôvodu, že DR požaduje intervenciu hradiť iba do progresie, pričom v štúdií bola užívaná straty klinického prínosu. Ďalším dôvodom neistota spojená s vyprčaním prínosu ATZ. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur a predstavuje celkovú zľavu ■ oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur.

- **V analýze minimalizácie nákladov (v angl. cost minimisation analysis, CMA) ATZ v porovnaní CMA s pembrolizumabom šetrí náklady** v základnom nastavení podľa DR (inkrementálne náklady ■), ako aj v preferovanom nastavení NIHO (inkrementálne náklady ■ eur). Analýzu CMA sme akceptovali za predpokladu, že ATZ a PEMBRO majú rovnaký prínos. V súčasnosti neexistuje dôkaz o ich rozdielnej účinnosti, čo však nezabezpečuje, že rozdiel neexistuje. Výsledok porovnania ATZ a PEMBRO je preto spojený s významnou neistotou.
- ■ **Pre indikáciu v tomto hodnotení (adjuvantná liečba) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Tecentriq v tretí rok vo výške ■ eur a čistú úsporu v rozpočte vo výške ■ eur v prípade, 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 ■ eur, pričom čistý dopad Tecentriqu po zarátaní nahrádzanej liečby bude úspora ■. Odhad je spojený so miernou mierou neistoty, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, ako aj penetrácie trhu.

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. Aká je účinnosť a bezpečnosť atezolizumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa atezolizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva atezolizumabu?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí s metastatickým NSCLC. • MKCH-10¹: C34.- • MeSH²: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek alebo \geq 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek alebo \geq 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK. • Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: „ONK“
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti PD-L1, vytvorená technológiou rekombinantnej DNA a upravená technológiou génového inžinierstva. Atezolizumab má uvoľňovať PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede, vrátane reaktivácie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky. • Atezolizumab sa podáva vo forme intravenózneho infúzie 1200 mg každé tri týždne. Dĺžka podávania je podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku

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>(SPC) pokiaľ nedôjde k progresii ochorenia alebo k vzniku nezládnuteľnej toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nezládnuteľnej toxicity. MeSH: atezolizumab
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. Pemetrexed+cisplatina Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cieleňé na viaceré enzymatické systémy. Cisplatina je anorganická látka, inhibuje syntézu DNA. Gemcitabín+cisplatina Gemcitabín je antimetabolitom pyrimidínu, inhibuje syntézu DNA. <p>MeSH: pembrolizumab, Pemetrexed, Cisplatin, Gemcitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<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"> EQ-5D-3L je generický dotazník s otázkami týkajúcimi sa mobility, starostlivosti o seba, zvyčajných aktivít, bolesti/nepohodlia a úzkosti/depresie popisujúci zdravotný stav pacienta. SILC scale je dotazník s 9 otázkami pre popisovanie závažnosti symptómov rakoviny pľúc pacientmi. TTD (z angl. Time to confirmed deterioration) je čas do zhoršenia príznakov hodnotený dotazníkmi EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13 EORTC QLQ-C30 je dotazník s 30 otázkami pre zhodnotenie kvality života onkologických pacientov. EORTC QLQ-LC13 je doplnkový modul dotazníka EORTC QLQ-C30 s 13 otázkami špecifickými pre rakovinu pľúc.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiadúce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiadúce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
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.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných a domácich inštitúcií a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE³, SÚKL⁴, IQWiQ⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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?

³ National Institute for Health and Care Excellence

⁴ Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve

- 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 16.11.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od agentúry NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol dňa 29.1.2023 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 publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov.

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie IMpower110 bolo vypracované na základe hodnotenia NICE. Hodnotenie kvality a rizika skreslenia nepriameho porovnania bolo vypracované na základe hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 12.1.2023.

V rámci zapojenia odborníkov sme 13.1.2023 oslovili prezidenta Slovenskej onkologickej spoločnosti a hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva SR (MZ SR) pre klinickú onkológiu. Na základe odporúčania sme oslovili klinického odborníka so skúsenosťou v liečbe NSCLC, ktorý súhlasil so zapojením do hodnotenia.

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 a Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa zapojila organizácia Liga proti rakovine.

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 SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude držiteľ registrácie (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?

- Štandardne 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. Za účelom ochrany MEA sú niektoré informácie začíernené aj vo verzii hodnotenia určenej pre DR. Týka sa to informácií, na základe ktorých by si DR dokázal odvodiť neverejnú výšku úhrady niektorej intervencie v liečebnom procese pacienta. V prípade hodnotenia Tecnetriq v predmetnej indikácii sú to informácie, podľa ktorých by DR získal informáciu o reálnej výške úhrady lieku Keytruda.

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)

Zhubný nádor pľúc je najčastejšie diagnostikovanou malignitou mužov vo väčšine krajín sveta a u žien je celosvetovo štvrtou najčastejšie diagnostikovanou malignitou [1]. Najčastejším primárnym zhubným nádorom pľúc je bronchogénny karcinóm (95% všetkých primárných nádorov pľúc). Bronchogénny karcinóm možno rozdeliť na malobunkový karcinóm, nemalobunkový karcinóm a kombinované zmiešané formy [2].

Nemalobunkové karcinómy pľúc (z angl. non small cell lung carcinoma, NSCLC) tvoria až 85% všetkých karcinómov pľúc [1] a zahŕňajú karcinóm z dlaždicových buniek (skvamocelulárny karcinóm), adenokarcinóm a veľkobunkový karcinóm [2].

NSCLC možno bližšie charakterizovať na základe genetických zmien v karcinómových kmeňových bunkách, ktoré sú zodpovedné za produkciu klonov malígnych buniek. Nadmerná expresia receptora faktora rastu epidermy (z angl. epidermal growth factor receptor, EGFR) je prítomná pri 20-30% adenokarcinómov pľúc. Má za následok proliferáciu nádorových buniek, nádorové metastázy a proti-apoptózový účinok. Asi 5% adenokarcinómov vykazuje mutáciu génu anaplastickej lymfómovej kinázy (z angl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK) [1, 2].

NSCLC je možné na molekulovej úrovni charakterizovať aj úrovňou expície ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1), ktorý blokuje spustenie imunitnej kaskády namierenej proti nádorovej bunke [3].

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

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

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Väčšina pacientov má v čase diagnózy klinické príznaky. Klinické príznaky rozdeľujeme na **miestne** (kašeľ, bolesť hrudníka, dýchavičnosť, vykašliavanie krvi), **príznaky z obštrukcie priedušky** (bronchopneumónia, absces pľúc, bronchiektázia a z nich vyplývajúca zvýšená telesná teplota, produktívny kašeľ, pohrudnicový výpotok a úbytok

hmotnosti), **príznaky v dôsledku metastáz** (syndróm hornej dutej žily, bolestivé zmeny kostí, zachrípnutie, neurologické prejavy) a **paraneoplastické príznaky** (slabosť, chudnutie, nechutenstvo, kožné, nervosvalové, kostrové, srdcovocievne, hematologické a ektopická produkcia hormónov – pri NSCLC je menej častá) [1, 2].

Zhubné nádory pľúc boli v roku 2019 (posledný rok neskreslený ohorením COVID-19) najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia mužov (1353 úmrtí) a druhou najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia žien (597 úmrtí) v SR [4]. Miera 5 ročného prežívania NSCLC v USA medzi rokmi 2011-2017 bola 26% a významne závisela od štádia, v ktorom bolo ochorenie diagnostikované [5].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) odporúča pre **stanovenie diagnózy NSCLC** [6]:

- vykonať bronchoskopické vyšetrenie za účelom získania vzorky pre histologické a cytologické vyšetrenie pri centrálnych léziách
- stanovenie EGFR a ALK statusu
- stanovenie expresie PD-L1

ESMO odporúčania pre určenie štádia NSCLC – potrebné okrem všeobecných vyšetrení vykonať:

- počítačovú tomografiu (z angl. computed tomography, CT) hrudníka a hornej časti brucha alebo PET (pozitronová emisná tomografia)-CT hrudníka
- Endobronchiálnu ultrasonografiu (z angl. endoscopic bronchial ultrasound, EBUS)
- Ezofageálnu ultrasonografiu (z angl. endoscopic ultrasound, EUS)

V závislosti od veľkosti a charakteru primárneho tumoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz – tzv. TNM klasifikácia (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis), sa určuje štádium ochorenia v rozsahu IA-IV [7]. V súčasnosti je aktuálna 8. verzia TNM klasifikácie publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) [8] a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC) [9]. Jednotlivé štádiá sú zjednodušene popísané v tabuľke nižšie (viď *Tabuľka 2*).

Tabuľka 2: TNM klasifikácia NSCLC podľa AJCC/UICC

Štádium	Skratka TNM stavu	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIB	T1-2N1M0 alebo	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz.
	T3N0M0	Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0 alebo	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz.
	T3N1M0 alebo	Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz.
	T4N0-1M0	Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz.

IIIB	T1-2N3M0 alebo T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz.
IVA	TnNm1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník.
IVB	TnNm1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [7, 10]

Liečba pacienta (A0025)

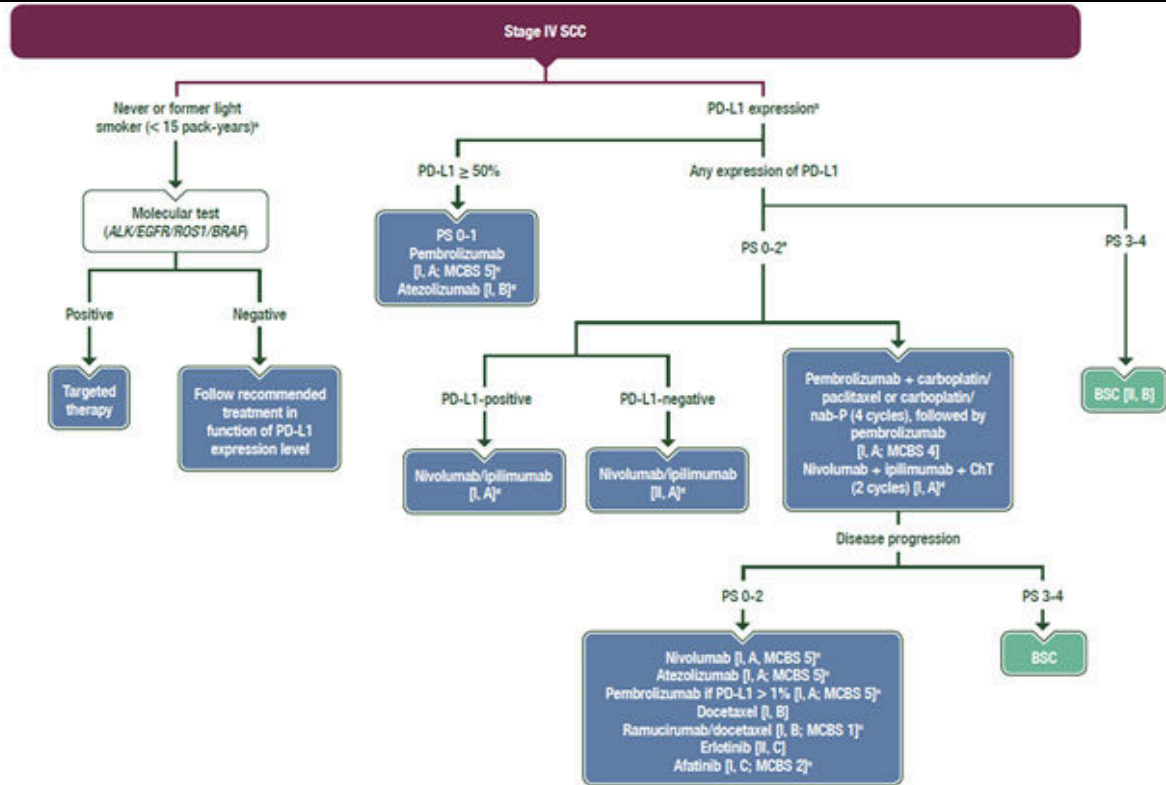
Pre určenie najvhodnejšej liečby je podľa odporúčaní ESMO potrebné zväžiť histológiu, molekulárnu patológiu, vek, výkonnosť stav, komorbidity a pacientove preferencie [6]. Algoritmus rozhodovania o liečbe podľa ESMO je uvedený nižšie, pre skvamocelulárny karcinóm (z angl. squamous cell carcinoma, SCC) (viď Obrázok 1) a pre neskvamocelulárny karcinóm (z angl. non-squamous cell carcinoma, NSCC) (viď Obrázok 2).

Odporúčania ESMO pre systémovú liečbu prvej línie metastatického NSCLC [6]:

- Systémová liečba má byť ponúknutá všetkým pacientom s výkonnosťným stavom 0-2 (z angl. performance status, PS)
- U pacientov s PD-L1 expresiou $\geq 50\%$ a EGFR a ALK negatívnych je štandardným liečivom pembrolizumab (PEMBRO) a sľubným liečivom atezolizumab (ATZ) – v čase aktualizácie odporúčania ESMO nemal ATZ odporúčanie Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicines Agency, EMA) ako monoterapia
- Bez ohľadu na PD-L1 status sú odporúčané kombinácie cisplatiny alebo karboplatiny s gemcitabínom/vinorelbínom/ taxánmi alebo pemetrexedom (len pri NSCC) (tzv. platinové dublety)
- Pri stave PD-L1 $<50\%$ a PS 0-1 je vhodné preferovať kombináciu karboplatina+paklitaxel (alebo nab-paklitaxel) s imunoterapiou (PEMBRO, ATZ)
- Pri nedostupnosti PD-L1 statusu je možná kombinácia karboplatina+paklitaxel+bevacizumab, bevacizumab sa podáva do progresie
- Možnosťou liečby je aj kombinácia nivolumab+ipilimumab (na Slovensku nie sú uvedené liečivá zaradené do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL))

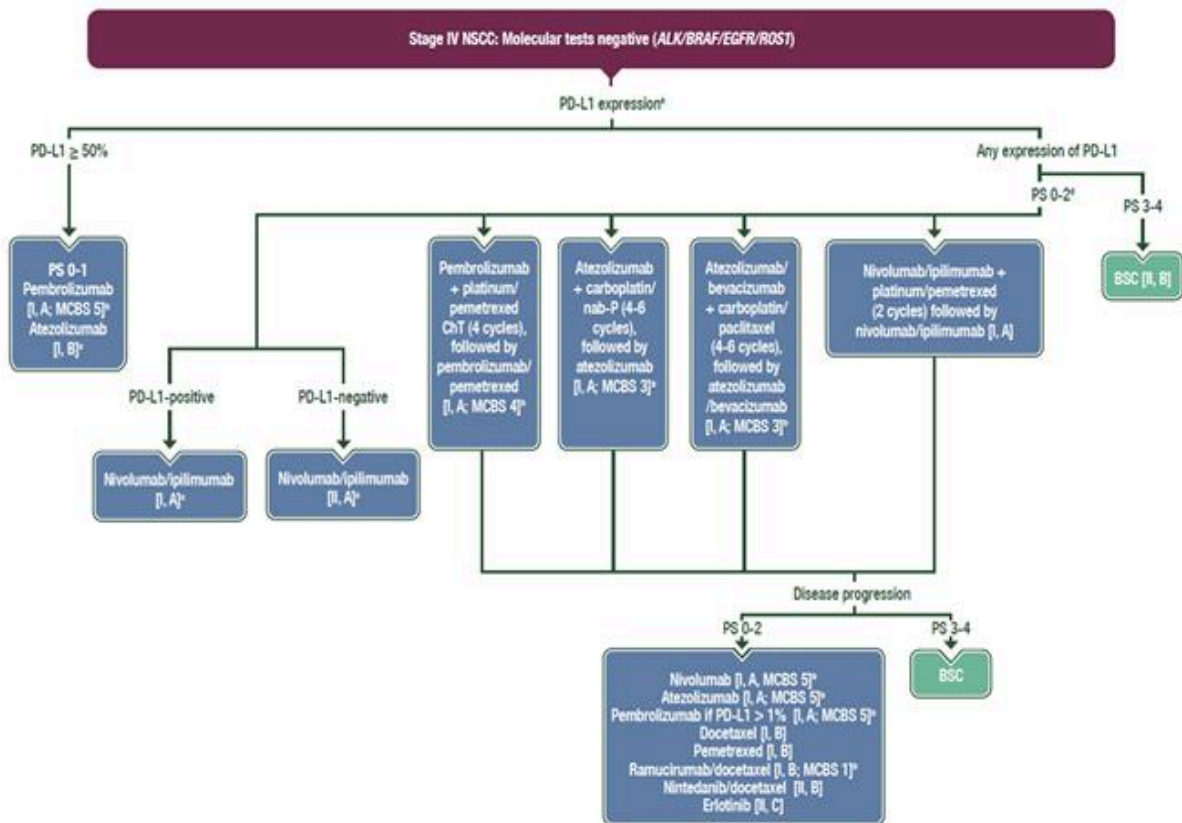
Podľa ESMO stupnice veľkosti klinického prínosu (z angl. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) má ATZ skóre 5 – najvyššie pre nekuratívnu liečbu v indikácii liečba prvej línie u pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ nádorových buniek alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK [11].

Obrázok 1 Algoritmus liečby SCC štádium IV



Zdroj: [6]

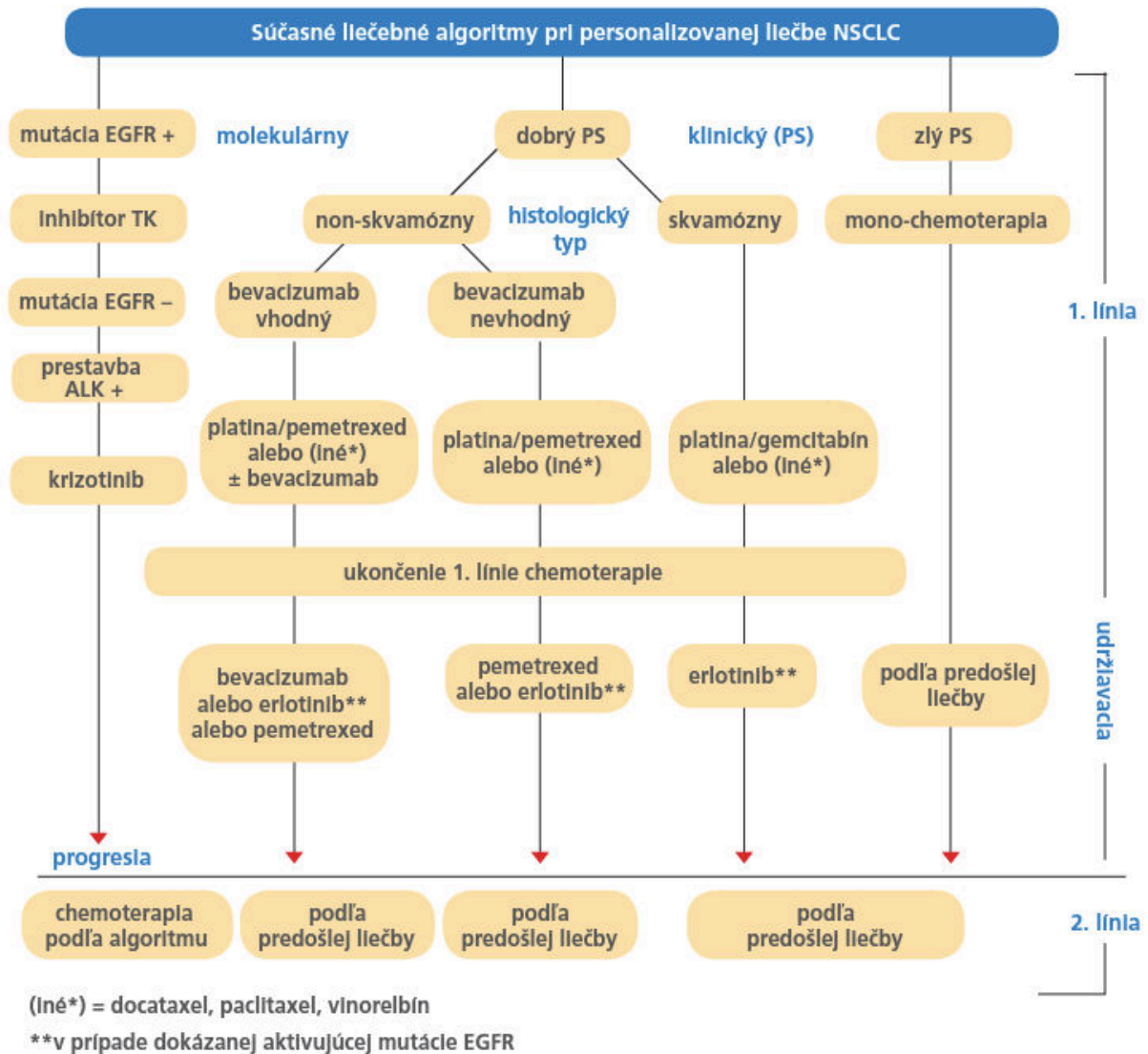
Obrázok 2 Algoritmus liečby NSCC štádium IV bez genetických mutácií



Zdroj: [6]

Slovenské odporúčania pre liečbu NSCLC upravuje národná smernica z roku 2016 [12]. Algoritmus rozhodovania o liečbe je uvedený nižšie (viď Obrázok 3).

Obrázok 3 Algoritmus liečby NSCLC IV. štádium



Zdroj: [12]

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) [13]

Atezolizumab (ATZ) je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti PD-L1, vytvorená technológiou rekombinantnej DNA a upravená technológiou génového inžinierstva. ATZ má uvoľňovať PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede, vrátane reaktívacie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky.

Držiteľ registrácie (DR) žiada v SR o kategorizáciu Tecentriq con inf 1x20 ml/1200 mg (liek.inj.skl.), ktorý je určený na podanie vo forme intravenózne (i.v.) infúzie. Dávkovanie je určené v prvej línii metastatického NSCLC na 1200 mg každé 3 týždne. Dĺžka podávania je podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) do progresie ochorenia alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) do progresie ochorenia (verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov) alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [14]

Tecentriq bol registrovaný v Európskej únii 20.9.2017 ako monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu a lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii (CHT). EMA odporučila rozšírenie indikácie⁶:

- 31.1.2019 metastatický neskvamózny NSCLC v 1. línii v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou
- 27.6.2019 neresekovateľný, lokálne pokročilý alebo metastatický trojito negatívny karcinóm prsníka v kombinácii s nab-paklitaxelom
- 25.7.2019 metastatický neskvamózny NSCLC v 1. línii v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou; malobunkový karcinóm pľúc v 1. línii v kombinácii s karboplatinou a etopozidom
- 17.9.2020 pokročilý alebo neresekovateľný hepatocelulárny karcinóm v 1. línii v kombinácii s bevacizumabom
- **25.3.2021 metastatický NSCLC v 1. línii ako monoterapia**
- 22.4.2022 adjuvantná liečba po kompletnej resekcii včasného štádia po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny

Tecentriq nemá orphan dezignáciu.

Plné znenie terapeutickkej indikácie podľa SPC:

- Uroteliálny karcinóm: Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom:
 - po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny alebo
 - na liečbu dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou, a u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 5\%$.
- NSCLC vo včasnom štádiu: Tecentriq v monoterapii je indikovaný na adjuvantnú liečbu po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy,

⁶ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po 67 dňoch.

u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ nádorových buniek, a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK.

- **Metastatický NSCLC:**
 - Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC. U pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK je Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou indikovaný len po zlyhaní všetkých vhodných možností cieľovej liečby.
 - Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK.
 - Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ nádorových buniek alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK.
 - Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cieľnú liečbu.
- **Malobunkový karcinóm pľúc:** Tecentriq v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu.
- **Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka:** Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 1\%$, a ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie.
- **Hepatocelulárny karcinóm:** Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [15]

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ nádorových buniek (z angl. tumor cells, TC) alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumour-infiltrating immune cells, IC), ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: „ONK“

Navrhovaná indikácia je plne v súlade s indikáciou v SPC.

3.2.4. Komparátory (B0001) [15]

Pembrolizumab (PEMBRO)

Komparátor považujeme za relevantný. DR pôvodne vo FER porovnanie ATZ s PEMBRO neposkytol. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) vyzvalo dňa 13.12.2022 DR na doplnenie porovnania, keďže PEMBRO bol podmienene zaradený do ZKL od 1.1.2023 rozhodnutím ministra č. S23173-2022-OKCHL-14082 zo dňa 15.10.2022 v indikácii: „b) v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) $\geq 50\%$, bez pozitivitu mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov.“ [16]

a je predpoklad, že sa stane liečbou s významným podielom v klinickej praxi v uvedenej indikácii, ktorá je takmer totožná s navrhovanou indikáciou lieku Tecentriq, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. DR doplnil porovnanie ATZ s PEMBRO dňa 8.1.2023.

PEMBRO bol komparátorom v predmetnej indikácii pre ATZ aj v hodnotení anglického Národného inštitútu pre excelenciu v zdravotníctve (z angl. National Institute for Health Care and Excellence, NICE) [17], nemeckého Inštitútu pre kvalitu a hospodárnosť v zdravotníctve (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) [18] a českého Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) [19].

PEMBRO je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. PEMBRO má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí, blokadou väzby PD-1 s PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka PEMBRO u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme i.v. infúzie počas 30 minút [20].

Pemetrexed+Cisplatina (Peme+Pt)

Komparátor akceptujeme pri NSCC. Vzhľadom na doterajšie nezaradenie imunoterapie pre liečbu NSCLC v ZKL považujeme za relevantné porovnanie ATZ aj s CHT, ktorá je odporúčanou liečbou 1. línie metastatického NSCLC bez ohľadu na PD-L1 status (pozri kapitolu 3.1.2. Liečba pacienta).

Pemetrexed (Peme) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. Je indikovaný v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie [21].

Znenie IO Pemetrexed:

„c) v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým, alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu“ [22].

Cisplatina je anorganická látka obsahujúca ťažký kov [cis-diaminodichlorplatina (II)]. Inhibuje syntézu DNA tvorbou priečných väzieb v rámci reťazcov a medzi reťazcami DNA. Primárnym účinkom cisplatiny sa zdá byť inhibícia syntézy DNA. Antineoplastický proces zahŕňa aj zvýšenie imunogenity nádoru. Cisplatina má zároveň imunosupresívne, radiosenzibilizujúce a antibakteriálne vlastnosti [23]. Liečivo nie je na Slovensku registrované, je dodávané na mimoriadny dovoz a hraené nad rámec kategorizácie [24].

Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² telesného povrchu (z angl. Body Space Area, BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie pemetrexedu v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny a/alebo po jej podaní [21].

Gemcitabín+ Cisplatina (Gem+Pt)

Komparátor akceptujeme pri SCC. Vzhľadom na doterajšie nezaradenie imunoterapie pre liečbu NSCLC v ZKL považujeme za relevantné porovnanie ATZ aj s CHT, ktorá je odporúčanou liečbou 1. línie metastatického NSCLC bez ohľadu na PD-L1 status (pozri kapitolu 3.1.2. Liečba pacienta). Údaje o percentuálnom zastúpení platinových dubletov v terapeutickej praxi sú na základe prieskumov medzi odborníkmi značne rozdielne [25, 26]. V národnej smernici je odporúčaná liečba SCC: „Platina/gemcitabín a iné (iné = docetaxel, paklitaxel, vinorelbín)“. Výber komparátora akceptujeme vzhľadom na nejasné zastúpenie platinových dubletov, primárne národné odporúčanie a vzhľadom na dostupnosť priameho porovnania z klinickej štúdie, ktoré DR preložil.

Gemcitabín (Gem) je antimetabolitom pyrimidínu. Cytotoxický účinok gemcitabínu spočíva v inhibícii syntézy DNA dvoma mechanizmami účinku. Pri prvom inhibuje ribonukleotid reduktázu a pri druhom súťaží o zaradenie do reťazca DNA. DNA polymeráza epsilon nie je schopná odstraňovať gemcitabín a opraviť vytvárané reťazce DNA.

Po zaradení gemcitabínu do DNA sa do vytváraného reťazca pridá ďalší nukleotid, dôjde k inhibícii ďalšej syntézy DNA a indukcii apoptózy. V kombinácii s cisplatinou, je gemcitabín indikovaný ako liečba prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim NSCLC. Monoterapia gemcitabínom sa môže zväziť u starších pacientov alebo u pacientov s PS 2 [27]. Gemcitabín nemá IO v ZKL [22].

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m² BSA podávaná formou 30-minútovej vnútrožilovej infúzie 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní). Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta. Cisplatina sa používala v dávkach v rozmedzí 75 – 100 mg/m² raz za 3 týždne.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Liek Tecentriq con inf 1x20 ml/1200 mg nie je na Slovensku v súčasnosti zaradený do ZKL. DR žiada o zaradenie lieku do ZKL a úradné určenie ceny lieku. DR uvádza v žiadosti európsku referenčnú cenu 3 327,96 eur [28], čo predstavuje maximálnu cenu vo verejnej lekárni 3 890,77 eur. DR vo farmako-ekonomickom rozbere lieku (FER) predpokladá úhradu vo výške ■■■ eur [15].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 06/2021 vydal odporúčanie rutinne uhrádzať Tecentriq v indikácii prvá línia metastatického NSCLC pri poskytnutí zľavy [17]
- V ČR je v predmetnej indikácii Tecentriq hradený u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu PEMBRO v kombinácii s CHT [29]

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [15]

DR predpokladá na základe klinickej štúdie IMpower110 (NCT02409342) predĺženie prežívania bez progresie (z angl. progression free survival, PFS) a predĺženie celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) u pacientov s metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 \geq 50 % bez ALK/EGFR mutácií liečených ATZ, zlepšenie odpovede na liečbu a zníženie nežiaducich účinkov oproti CHT.

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

Liečba ATZ pacientov s metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ TC alebo $\geq 10\%$ IC, bez ALK a EGFR mutácií predstavuje na základe randomizovanej kontrolovanej štúdie IMpower110 **klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy v porovnaní s chemoterapiou (CHT)**. Súčasne sú však výsledky spojené s neistotou, nakoľko predmetná populácia tvorila len 35,8% z populácie, ktorú bol úmysel liečiť (ITT) a nebola vopred definovanou skupinou pre primárne a sekundárne ukazovatele štúdie (status ALK a EGFR nebol stanovený u všetkých účastníkov a pôvodne nebol exklúznym kritériom).

Liečba ATZ v porovnaní s chemoterapiou preukázala v klinickej štúdii IMpower110 v ukazovateli mortalita štatisticky nevýznamné prínosy bez adjustácie, avšak štatisticky významné po adjustácii. Liečba ATZ preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidity. ATZ preukázal zlepšenie v kvalite života. Bezpečnostný profil liečby ATZ a chemoterapie bol porovnateľný.

- **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v mortalite (po adjustácii).** Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality, **dlhšie OS o 5,5 mesiaca**; resp. po adjustácii metódou RPSFTM (vykonanej z dôvodu rozdielného zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe) o 7,1 mesiaca **v porovnaní s CHT (HR = 0,76; CI 0,54 – 1,09)** resp. po adjustácii: 0,69 (CI 0,48 – 0,99). Adjustácia bola vykonaná z dôvodu rozdielného zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po progresii u pacientov v ramene CHT a ATZ. Výsledky bez adjustácie nie sú štatisticky významné.
- **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v morbidite.** Medián PFS bol dlhší o 3,2 mesiaca pre ATZ vs. CHT (**PFS HR = 0,59**, CrI: 0,43 – 0,81). Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca bola **miera 2-ročného prežívania v ramene ATZ 47,1% a v ramene CHT 34,1 %** a miera 1-ročného PFS v ramene ATZ 39,2 % a v ramene CHT 19,2 %. ORR v ramene ATZ dosiahla 40,2% s mediánom DOR 38,9 mesiaca a v ramene CHT 28,6% s mediánom DOR 8,3 mesiaca.
- **V rámci kvality života ATZ preukázal trvalé numerické zlepšenie fyzických funkcií a žiadne zhoršenie symptómov súvisiacich s rakovinou pľúc v porovnaní s CHT.**

V rámci bezpečnosti bol v klinickej štúdii výskyt AE aj závažných AE medzi ATZ a CHT porovnateľný avšak pri CHT častejšie viedli k vysadeniu liečby. V ATZ ramene bol vyšší výskyt AE sprostredkovaných imunitným systémom. Podľa EMA boli pozorované AE konzistentné s doterajším bezpečnostným profilom ATZ a je akceptovateľný.

Na základe nepriameho porovnania neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej účinnosti ATZ v porovnaní s PEMBRO.

- Zároveň uvedený výrok neznamená dôkaz, že ATZ a PEMBRO rozdielnu účinnosť nemajú. Výsledky sú spojené s veľkou neistotou a majú byť interpretované s opatrnosťou.
- V porovnaní s PEMBRO nebola kvalita života hodnotená.

Súčasne neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej pravdepodobnosti vzniku nežiaducich udalostí spojených s liečbou a ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí ATZ v porovnaní s PEMBRO.

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie IMpower110 je vysoká, výsledky sú však spojené s rizikom neistoty z dôvodu zmien v protokole klinickej štúdie v jej priebehu. Dizajn predloženej NMA bol akceptovaný.

Prínosy ATZ boli preukázané len u pacientov s ECOG PS 0-1, nakoľko pacienti s iným PS neboli do štúdie zaradení. Odporúčame na zváženie doplnenie tohto kritéria do IO. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Pre porovnanie, v Anglicku PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE.

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 angl. progression free survival) je prežívanie pacientov bez progresie definované ako čas od randomizácie do progresie ochorenia alebo do smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr.
- **ORR** (z angl. objective response rate) je miera objektívnej odpovede definovaná ako percento pacientov s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou na liečbu.
- **DOR** (z angl. duration of response) je dĺžka trvania objektívnej odpovede na liečbu definovaná ako čas od objavenia sa kompletnej alebo čiastočnej odpovede na liečbu do progresie ochorenia alebo do smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr.

Kvalita života [39]

- **EQ-5D-3L** je generický dotazník s otázkami týkajúcimi sa mobility, starostlivosti o seba, zvyčajných aktivít, bolesti/nepohodlia a úzkosti/depresie popisujúci zdravotný stav pacienta.
- **SILC scale** je dotazník s 9 otázkami pre popísanie závažnosti symptómov rakoviny pľúc pacientmi.
- **TTD** (z angl. Time to confirmed deterioration) je čas do zhoršenia príznakov hodnotený dotazníkmi EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13
- **EORTC QLQ-C30** je dotazník s 30 otázkami pre zhodnotenie kvality života onkologických pacientov.
- **EORTC QLQ-LC13** je doplnkový modul dotazníka EORTC QLQ-C30 s 13 otázkami špecifickými pre rakovinu pľúc.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomised controlled trials, RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s doteraz neliečeným metastatickým NSCLC, u ktorých bol podávaný ATZ a komparátorom bola CHT na báze platiny alebo PEMBRO. Prehľad relevantných štúdií je v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 3). DR vo FER dokazuje účinnosť ATZ pomocou štúdie IMpower110 [15].

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02409342	IMpower110	ATZ	Gem+Pt/Peme+Pt	572	03/2022

Zdroj: [30]

Vzhľadom na absenciu priameho porovnania ATZ a PEMBRO v klinickej štúdií, predložil DR po výzve MZ SR, vypracovanej Národným inštitútom pre hodnotu a technológie (NIHO), nepriame porovnanie vo forme sieťovej metaanalýzy (z angl. Network Meta Analysis, NMA) [31].

Popis klinickej štúdie IMpower110 (Imp110) [30, 32]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia IMpower110 bola otvorená multicentrická štúdia fázy 3 s dvoma ramenami, jedno s intervenciou (ATZ) a druhé s komparátorom – CHT na báze platiny (Gem+Pt/Peme+Pt). 572 účastníkov štúdie s metastatickým NSCLC (populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť – z angl. Intention to treat, ITT) bolo náhodne rozdelených (randomizovaných) medzi ramená štúdie v pomere 285:287.

Účastníkom v intervenčnom ramene bol podávaný ATZ i.v. 1200 mg každé 3 týždne (jeden cyklus) do straty klinického prínosu alebo do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do smrti. Účastníci v ramene s komparátorom dostávali i.v. CHT. Zloženie CHT bolo závislé na histológii NSCLC.

Pacienti s NSCC dostávali cisplatinu i.v. v dávke 75 mg/m² BSA alebo karboplatinu i.v. v dávke plochy pod krivkou časovo závislej plazmatickej koncentrácie liečiva (z angl. Area under the concentration-time curve, AUC) 6 mg/ml i.v. a Peme 500 mg/m² BSA i.v. každé 3 týždne (jeden cyklus) v dĺžke 4 alebo 6 cyklov a následne samostatne Peme 500 mg/m² BSA i.v. každé 3 týždne (jeden cyklus) do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do smrti.

Pacienti s SCC dostávali cisplatinu i.v. v dávke 75 mg/m² BSA alebo karboplatinu i.v. v dávke AUC 5 mg/ml i.v. každé 3 týždne (jeden cyklus), vždy v 1. deň cyklu v dĺžke 4 alebo 6 cyklov a súčasne Gem 1250 mg/m² BSA (v kombinácii s cisplatinou) alebo 1000 mg/m² (v kombinácii s karboplatinou) i.v. v 1. a 8. deň každého zo 4 resp. 6 cyklov a následne boli v sledovaní pri najlepšej podpornej starostlivosti (z angl. best supportive care, BSC).

Prechod medzi ramenami (cross-over) nebol povolený. Primárnym ukazovateľom štúdie bolo OS pre jednotlivé subpopulácie pacientov podľa úrovne PD-L1 statusu.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou F. Hoffmann-La Roche/Genetech.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do štúdie boli **zaradení** dospelí pacienti s predtým neliečeným metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 \geq 1% na TC alebo IC potvrdenou imunohistochemickou metódou SP142, s PS 0-1 podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Pacienti museli mať merateľné ochorenie definované podľa kritérií na hodnotenie odpovede u solídnych nádorov (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) verzia 1.1.

Zo štúdie boli **vyradení** pacienti so známou mutáciou EGFR a ALK (podmienka zaradená v priebehu štúdie), s metastázami v centrálnej nervovej sústave, a tehotné a dojčiace ženy. Boli vyradení pacienti s vybranými autoimunitnými, infekčnými, kardiovaskulárnymi a pľúcnymi ochoreniami a pacienti s inou malignitou v posledných 5 rokoch pred randomizáciou okrem tých so zanedbateľným rizikom metastáz alebo smrti. Tiež boli vyradení pacienti predtým liečení imunoterapiou.

Pre randomizáciu nevhodní boli pacienti so závažnou infekciou v období 4 týždňov pred randomizáciou.

Opis populácie zo štúdie:

Priemerný vek účastníkov štúdie v populácii ITT (n=572) bol 63,4 rokov, zastúpenie žien bolo 30,8 %. Účastníci boli stratifikovaní na základe pohlavia, PS ECOG, histológie, a PD-L1 expresie.

Po randomizácii došlo k úprave protokolu štúdie a z hodnotenia účinnosti boli vylúčení všetci pacienti s mutáciami EGFR a ALK (n=18). Zostávajúcu populáciu štúdie tvorili pacienti s metastatickým NSCLC divokého typu bez ALK/EGFR mutácií (z angl. wild type, WT).

Populácia podľa PICO, ktorá je predmetom tohto hodnotenia (metastatický NSCLC, PD-L1 \geq 50% TC alebo \geq 10% IC (PD-L1 high), bez mutácií ALK a EGFR (ďalej len predmetná populácia)) nebola v štúdiu vopred definovaná a stratifikovaná skupinou. Tvorilo ju 205 účastníkov (107 s ATZ a 98 s CHT), čo predstavuje 35,8% z ITT. Prehľad vybraných charakteristík predmetnej populácie je zobrazený v tabuľke nižšie (viď *Tabuľka 4*).

Tabuľka 4 Prehľad vybraných charakteristík subpopulácie PD-L1 high WT (predmetná populácia) štúdie IMpower110

Rameno štúdie	ATZ (n=107)	CHT (n=98)
muži	79 (73,8 %)	64 (65,3 %)
ženy	28 (26,2 %)	34 (34,7 %)
PS ECOG 0	35 (32,7 %)	38 (38,8 %)
PS ECOG 1	72 (67,3 %)	60 (61,2 %)
NSCC	80 (74,8 %)	75 (76,5 %)
SCC	27 (25,2 %)	23 (23,5 %)

Zdroj: [32]

Čas analýzy dát

DR predložil údaje z predbežnej analýzy vykonanej v 09/2018 s mediánom sledovania 15,7 mesiaca (medián sledovania 0 – 35 mesiacov), pri ktorých nastala udalosť primárneho ukazovateľa OS u 44,1 % pacientov v ramene ATZ a u 58,2% pacientov v ramene CHT. DR predložil tiež zrelšie údaje z 02/2020 s mediánom sledovania v dĺžke 31,3 mesiaca, pri ktorých nastala udalosť primárneho ukazovateľa OS u 59,8% pacientov v ramene ATZ a u 65,3% pacientov v ramene CHT.

Popis NMA [31]

NMA dodaná DR zahŕňa viaceré intervencie z 12 RCTs. V kontexte PICO tohto hodnotenia je relevantné porovnanie ATZ vs. PEMBRO. Zahnuté sú RCTs pre ATZ (IMpower110 – popísaná vyššie) a pre PEMBRO (KEYNOTE-024 a KEYNOTE-042). Do NMA vstupujú výsledky štúdií len za populáciu PD-L1 high WT.

Štúdia KEYNOTE-024 (KN024) (NCT02142738) bola randomizovaná otvorená štúdia fázy 3. 305 pacientov s predtým neliečeným metastatickým NSCLC, s expresiou PD-L1 \geq 50%, bez mutácií ALK a EGFR a s PS ECOG 0-1 bolo randomizovaných pre liečbu PEMBRO (n=154) alebo CHT (n=151) na báze platiny (paklitaxel+karboplatina, Peme+Pt, Gem+Pt). Pacienti boli stratifikovaní na základe PS ECOG, histológie a regiónu pôvodu pacienta. Primárnym ukazovateľom bolo PFS a sekundárnymi OS a ORR. Predmetnú populáciu PD-L1 high WT tvorila celá populácia ITT. Prechod z CHT na PEMBRO bol povolený pri progresii ochorenia [33, 34].

Štúdia KEYNOTE-042 (KN042) (NCT02220894 a NCT03850444) bola randomizovaná otvorená štúdia fázy 3. 1 274 pacientov s predtým neliečeným lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, s expresiou PD-L1 \geq 1%, bez mutácií ALK a EGFR a s PS ECOG 0-1 bolo randomizovaných pre liečbu PEMBRO (n=637) alebo CHT (n=637) na báze platiny (karboplatina+paklitaxel, karboplatina+Peme). Pacienti boli stratifikovaní na základe úrovne expresie PD-L1, PS ECOG, histológie a regiónu pôvodu pacienta. Predmetnú populáciu PD-L1 high WT tvorilo 599 pacientov (47% z ITT). Primárnym ukazovateľom bolo OS a sekundárnymi PFS a ORR [35, 36].

4.2.3. Výsledky ATZ v porovnaní s CHT

Mortalita (D0001) [32, 37, 38]

V predmetnej populácii bolo pozorované zlepšenie OS pacientov s ATZ v porovnaní s CHT na základe priameho porovnania v štúdiu Impower110. Kaplan-Meierovu (K-M) krivku pri mediáne sledovania 15,7 mesiaca pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (viď *Obrázok 4*). Hazard ratio (HR) = 0,59 (interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI) 0,40 – 0,89, p = 0,01) pre OS ATZ vs. CHT, medián OS bol o 7,1 mesiaca dlhší pre ATZ vs. CHT. K-M krivku pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (viď *Obrázok 5*). HR = 0,76 (CI = 0,54 – 1,09) medián OS bol o 5,5 mesiaca dlhší pre ATZ vs. CHT. Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca bola miera 2-ročného prežívania v ramene ATZ 47,1 % a v ramene CHT 34,1 %. Výsledky pre predmetnú populáciu uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (viď *Tabuľka 5*).

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie Impower110 v ukazovateli mortalita v predmetnej populácii.

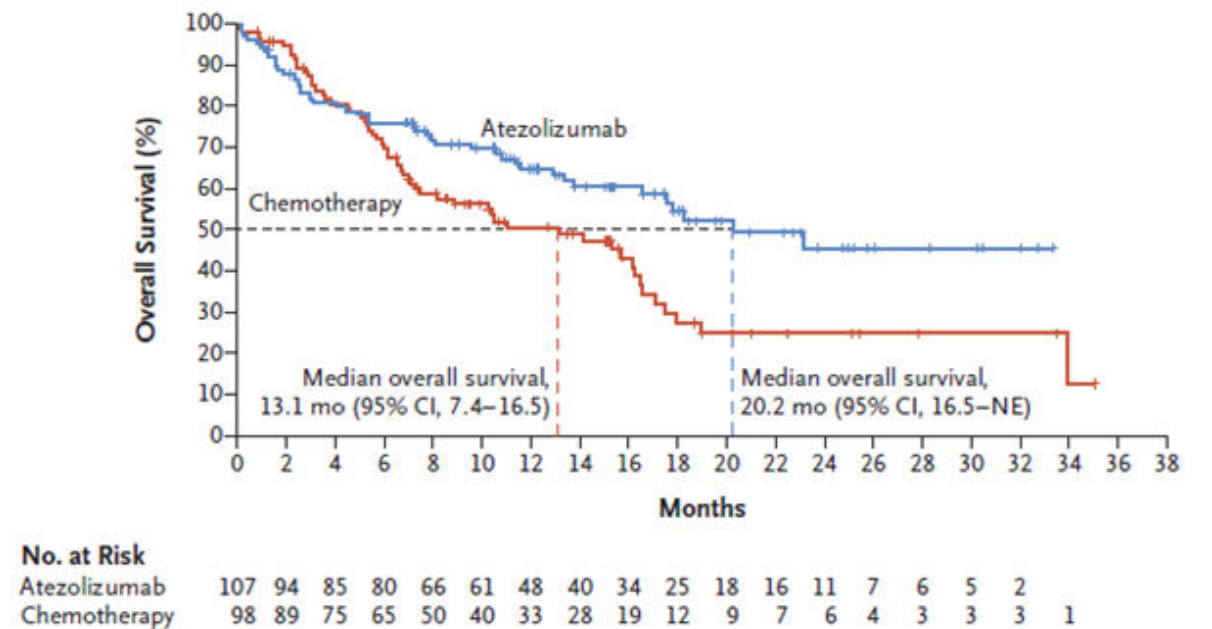
	ATZ (n=107)	CHT (n=98)	ATZ (n=107)	CHT (n=98)
čas analýzy*	15,7 mesiaca		31,3 mesiaca	
medián OS (CI) v mesiacoch	20,2 (16,5 – XX)	13,1 (7,4-16,5)	20,2 (17,2–27,9)	14,7 (7,4-17,7)
OS HR (CI; p)	0,59 (0,40 – 0,89; p = 0,01)		0,76 (0,54 – 1,09)	

počet udalostí	44 (41,1 %)	57 (58,2 %)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
pacienti bez udalosti	63 (58,9 %)	41 (41,8%)	43 (40,2%)	34 (34,7%)
1-ročné prežívanie	64,9 %	50,6 %	66,1 %	52,3 %
2-ročné prežívanie	45,5 %	24,8 %	47,1 %	34,1 %

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

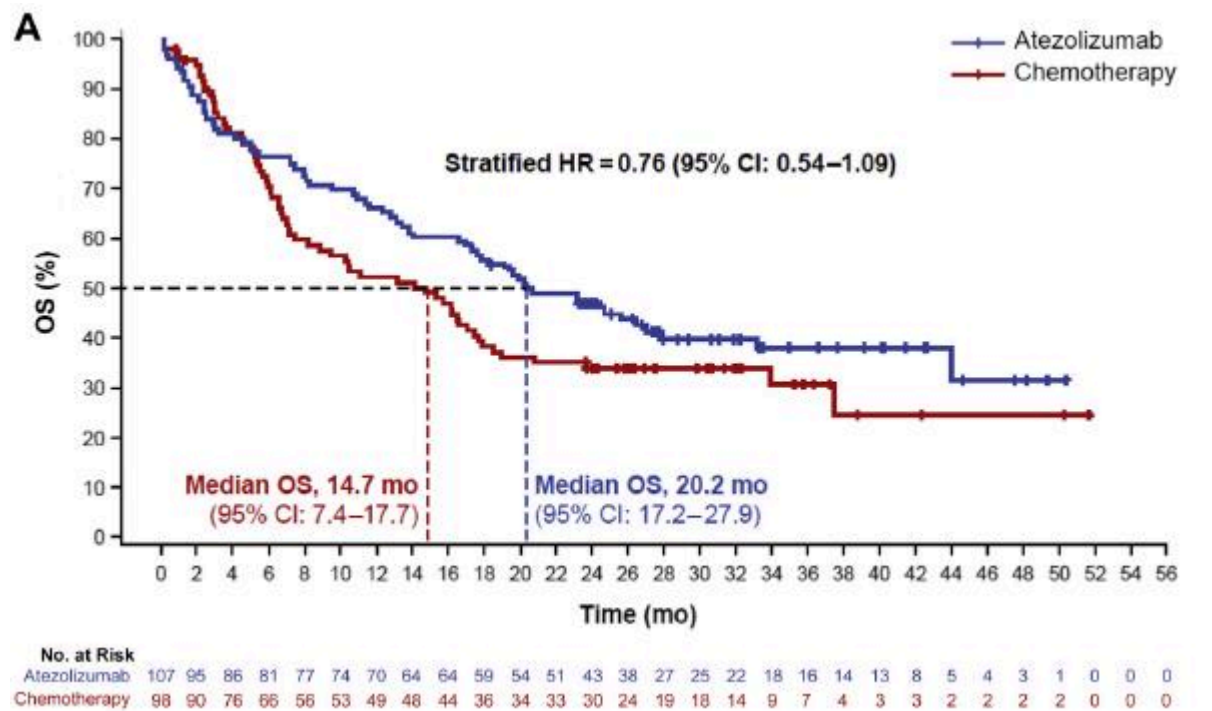
Zdroj: [32, 37, 38]

Obrázok 4 IMpower110 K-M krivka pre OS v populácii PD-L1 high WT (10.9.2018)



Zdroj: [32]

Obrázok 5 IMpower110 K-M krivka pre OS v populácii PD-L1 high WT (4.2.2020)

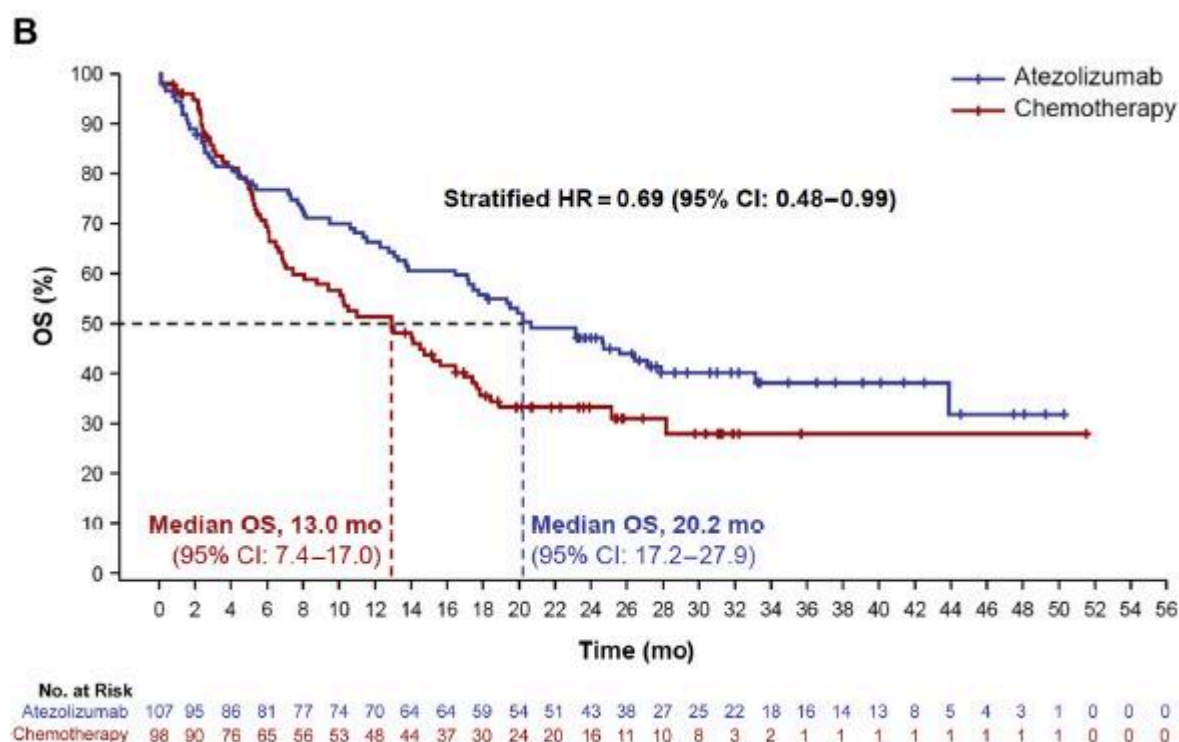


Zdroj: [37]

Z dôvodu rozdielného zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po progresii u pacientov v ramene CHT a ATZ boli výsledky OS adjustované metódou RPSFTM (z angl. Rank Preserving Structural Failure Time Models). K-M krivku pre obe

ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (vid' *Obrázok 6*). HR = 0,69 (CI = 0,48 – 0,99) medián OS bol o 7,2 mesiaca dlhší pre ATZ vs. CHT.

Obrázok 6 IMpower110 K-M krivka pre OS v populácii PD-L1 high WT (4.2.2020) adjustované metódou RPSFTM



Zdroj: [37]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V predmetnej populácii bolo pozorované zlepšenie PFS, ORR aj DOR pacientov s ATZ v porovnaní s CHT za základe priameho porovnania v štúdiu Impower110. Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca bol medián PFS bol dlhší o 3,2 mesiaca pre ATZ vs. CHT (PFS HR = 0,59, CI: 0,43 – 0,81). Ročná miera PFS bola 36,9% pre ATZ a 21,6% pre CHT. Výsledky pre predmetnú populáciu uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (vid' *Tabuľka 6*).

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie Impower110 v ukazovateľoch pre morbiditu v predmetnej populácii.

	ATZ (n=107)	CHT (n=98)	ATZ (n=107)	CHT (n=98)
čas analýzy*	15,7 mesiaca		31,3 mesiaca	
medián PFS (CI) v mesiacoch	8,1 (6,8 – 11,0)	5,0 (4,2-5,7)	8,2 (6,8 – 11,4)	5,0 (4,2-5,7)
PFS HR (CI)	0,63 (0,45 – 0,89)		0,59 (0,43 – 0,81)	
počet udalostí (PFS)	67 (62,6 %)	79 (80,6 %)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
1-ročná miera PFS	36,9 %	21,6 %	39,2 %	19,2 %
ORR (CI) %	38,3 (29,1 – 48,2)	28,6 (19,9 – 38,6)	40,2 (30,8 – 50,1)	28,6 (19,9 – 38,6)
medián DOR v mesiacoch	XX	6,7	38,9	8,3

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [32, 37, 38]

Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola meraná od začiatku prvého cyklu liečby. SILC scale dotazník vyplňali pacienti každých 7 dní a po progresii ochorenia ešte 6 mesiacov každý mesiac. Dotazníky EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13 vyplňali pacienti každých 6 týždňov prvých 48 týždňov a následne každých 9 týždňov do progresie alebo do straty klinického prínosu a následne ešte po 3 a 6 mesiacoch [39].

Výsledky vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka EQ-5D-3L neboli publikované, DR predložil výsledné hodnoty utilít pre potreby farmakoekonomického modelovania [15]. Výsledky pre ostatné dotazníky boli súčasťou analýzy údajov s mediánom sledovania 15,7 mesiaca (10.9.2018). Dotazníky EORTC vyplnilo viac ako 80 %

pacientov, ale SILC dotazníky iba 50-60% pacientov [38]. Nezistili sa žiadne klinicky významné zlepšenia priemernej kvality života súvisiacej so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life, HRQoL) v žiadnom z liečebných ramien; avšak od 24. týždňa do 57. týždňa bol pokles priemernej HRQoL menší v ramene s ATZ ako v ramene s chemoterapiou [40 s. 48]. Nebol pozorovaný rozdiel medzi ATZ a CHT v TTD pre kašeľ (HR 0.98; 95% CI: 0.48, 2.03), bolesť hrudníka (HR, 1.02; 95% CI: 0.47, 2.22) a dyspnoe (HR, 0.96, 95% CI: 0.57, 1.60) [41]. ATZ preukázal trvalé numerické zlepšenie fyzických funkcií a žiadne zhoršenie symptómov súvisiacich s rakovinou pľúc v porovnaní s CHT [41].

4.2.4. Výsledky ATZ v porovnaní s PEMBRO

Mortalita (D0001) [31]

Výsledky NMA získané použitím modelu s náhodnými efektmi a frakčného polynómu (FP) pre ukazovateľ OS ATZ vs. PEMBRO sumarizuje tabuľka nižšie (viď *Tabuľka 7*). Výsledky sú prezentované ako relatívne OS HR v čase sledovania od začiatku liečby pacienta. Výsledky sú prezentované samostatne pre porovnanie vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN024; resp. Imp110 a KN042; resp. Imp110, KN024 a KN042.

Tabuľka 7: NMA výsledky OS HR ATZ vs. PEMBRO podľa FP

Čas v mesiacoch	OS HR (95% CI) zahrnuté Imp110, KN024	OS HR (95% CI) zahrnuté Imp110, KN042	OS HR (95% CI) zahrnuté Imp110, KN024, KN042
3			
6			
12			
18			
24			
36			
48			
60			

Zdroj: [31]

HR OS ATZ vs. PEMBRO získané použitím modelu s náhodnými efektmi a údajov o HR vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN024 je ■■■; resp. vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN042 je ■■■; resp. vychádzajúce zo štúdií Imp110, KN024 a KN042 je ■■■).

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [31]

Výsledky NMA získané použitím modelu s náhodnými efektmi a frakčného polynómu (FP) pre ukazovateľ PFS ATZ vs. PEMBRO sumarizuje tabuľka nižšie (viď *Tabuľka 8*). Výsledky sú prezentované ako relatívne PFS HR v čase sledovania od začiatku liečby pacienta. Výsledky sú prezentované samostatne pre porovnanie vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN024; resp. Imp110 a KN042; resp. Imp110, KN024 a KN042.

Tabuľka 8: NMA výsledky PFS HR ATZ vs. PEMBRO podľa FP

Čas v mesiacoch	PFS HR (95% CI) zahrnuté Imp110, KN024	PFS HR (95% CI) zahrnuté Imp110, KN042	PFS HR (95% CI) zahrnuté Imp110, KN024, KN042
3			
6			
12			
18			
24			
36			
48			
60			

Zdroj: [31]

HR PFS ATZ vs. PEMBRO získané použitím modelu s náhodnými efektmi a údajov o HR vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN024 je ■■■; resp. vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN042 je ■■■; resp. vychádzajúce zo štúdií Imp110, KN024 a KN042 je ■■■.

Pomer pravdepodobností (z angl. Odds ratio, OR) ORR ATZ vs. PEMBRO získaný použitím modelu s náhodnými efektmi vychádzajúci zo štúdií Imp110 a KN024 je ■■■; resp. vychádzajúce zo štúdií Imp110 a KN042 je ■■■; resp. vychádzajúce zo štúdií Imp110, KN024 a KN042 je ■■■.

Kvalita života (D0012, D0013)

Porovnanie kvality života ATZ vs. PEMBRO nebolo v NMA vykonané [31].

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ATZ v porovnaní s CHT bola hodnotená na základe klinickej štúdie IMpower110, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali akékoľvek množstvo ATZ (286 pacientov) a tých čo dostali iba CHT (263 pacientov) [37].

Bezpečnosť ATZ v porovnaní s PEMBRO bola hodnotená na základe NMA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli brané do úvahy štúdie Imp110 a KN024 [31].

4.3.3. Výsledky ATZ v porovnaní s CHT

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Medián trvania liečby ATZ bol 5,3 mesiaca a medián trvania liečby CHT bol 2,1 mesiaca (cisplatina); 2,3 mesiaca (karboplatina); 2,6 mesiaca (Gem) a 3,5 mesiaca (Peme).

Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) sa v ramene ATZ vyskytli u 263 pacientov (92%) a v ramene CHT u 250 pacientov (95,1%). Prehľad AE v jednotlivých ramenách štúdie je zobrazený v tabuľkách nižšie (viď *Tabuľka 9, Tabuľka 10*). K vysadeniu liečby viedli AE v 21 prípadoch (7,3%) pri ATZ a v 45 prípadoch (17,1%) pri CHT.

AE vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-related adverse events, TRAE) sa v ramene ATZ vyskytli u 180 pacientov (62,9%) a v ramene CHT u 224 pacientov (85,2%). Závažné TRAE sa v ramene ATZ vyskytli u 27 pacientov (9,4%) a v ramene CHT u 41 pacientov (15,6%). TRAE stupňa 5 sa v ramene ATZ nevyskytli a v ramene CHT sa vyskytol 1 prípad. V dôsledku AE zomreli 12 pacienti (4,2%) v ramene ATZ a 11 pacienti (4,2%) v ramene CHT.

Tabuľka 9: Prehľad nežiaducich udalostí v štúdií Impower110 podľa závažnosti

	ATZ (n = 286)	CHT (n = 263)
Akékoľvek AE	263 (92%)	250 (95,1%)
AE stupeň 3-4	97 (33,9%)	140 (53,2%)
Závažné AE	91 (31,8%)	77 (29,3%)
AE stupeň 5	12 (4,2%)	11 (4,2%)
AE vedúce k vysadeniu liečby	21 (7,3%)	45 (17,1%)
Imunitným systémom sprostredkované AE		
Akékoľvek AE	132 (46,2%)	48 (18,3%)
AE stupeň 3-4	25 (8,7%)	4 (1,5%)
AE vyžadujúce systémové podanie kortikoidov	38 (13,3%)	4 (1,5%)

Zdroj: [37]

Tabuľka 10: Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí v štúdiu Impower110 podľa typu a závažnosti

	ATZ (n = 286)			CHT (n = 263)		
	akékoľvek	stupeň 3-4	stupeň 5	akékoľvek	stupeň 3-4	stupeň 5
akékoľvek AE	263 (92%)	97 (33,9%)	12 (4,2%)	250 (95,1%)	140 (53,2%)	11 (4,2%)
anémia	49 (17,1%)	5 (1,7%)	0	127 (48,3%)	50 (19%)	0
znížená chuť do jedla	49 (17,1%)	2 (0,7%)	0	51 (19,4%)	0	0
únava	44 (15,4%)	3 (1,0%)	0	47 (17,9%)	6 (2,3%)	0
horúčka	43 (15,0%)	0	0	25 (9,5%)	1 (0,4%)	0
nevoľnosť	42 (14,7%)	1 (0,3%)	0	89 (33,8%)	5 (1,9%)	0
zápcha	41 (14,3%)	3 (1%)	0	59 (22,4%)	2 (0,8%)	0
asténia	40 (14,0%)	2 (0,7%)	0	47 (17,9%)	5 (1,9%)	0
pneumónia	22 (7,7%)	10 (3,5%)	0	20 (7,6%)	11 (4,2%)	1 (0,4%)
hyponatrémia	19 (6,6%)	8 (2,8%)	0	12 (4,6%)	6 (2,3%)	0
trombocytopénia	8 (2,8%)	1 (0,3%)	0	45 (17,1%)	20 (7,6%)	0
neutropénia	5 (1,7%)	2 (0,7%)	0	74 (28,1%)	46 (17,5%)	0
hyperkaliémia	13 (4,5%)	7 (2,4%)	0	10 (3,8%)	4 (1,5%)	0
smrť	2 (0,7%)	0	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0	3 (1,1%)
znížený počet trombocytov	1 (0,3%)	0	0	22 (8,4%)	11 (4,2%)	0
znížený počet neutrofilov	0	0	0	19 (7,2%)	10 (3,8%)	0
febrilná neutropénia	0	0	0	9 (3,4%)	9 (3,4%)	0

Zdroj: [37]

4.3.4. Výsledky ATZ v porovnaní s PEMBRO

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky NMA získané použitím modelu s náhodnými efektmi pre ukazovatele bezpečnosti ATZ vs. PEMBRO sumarizuje tabuľka nižšie (viď *Tabuľka 11*). Porovnanie pre všetky AE a AE sprostredkované imunitným systémom nebolo v NMA vykonané.

Tabuľka 11 Výsledky NMA ATZ vs. PEMBRO pre ukazovatele bezpečnosti

	OR (95% CI)
Akékoľvek TRAE	
TRAE stupňa 3 a viac	
Závažné TRAE	
AE vedúce k vysadeniu liečby	

Zdroj: [31]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [13]

ATZ je podávaný vo forme i.v. infúzie. Začiatková dávka Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podať počas 30 minút.

Pri liečbe ATZ sa pozorovali reakcie súvisiace s infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má znížiť, alebo sa liečba má prerušiť u pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou 1. alebo 2. stupňa. Podávanie ATZ sa má natrvalo ukončiť pri reakciách súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa. Pacientom s reakciami súvisiacimi s infúziou 1. alebo 2. stupňa sa môže ATZ naďalej podávať pod prísny lekársky dohľad; má sa zväžiť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba ATZ v porovnaní s CHT preukázala v predmetnej populácii na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie Imp110 klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy v porovnaní s CHT. Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality, dlhšie OS o 5,5 mesiaca; resp.

po adjustácii metódou RPSFTM o 7,1 mesiaca v porovnaní s CHT (HR = 0,76; resp. po adjustácii metódou 0,69) aj morbiditu, medián PFS bol dlhší o 3,2 mesiaca pre ATZ vs. CHT (PFS HR = 0,59). Pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca bola miera 2-ročného prežívania v ramene ATZ 47,1% a v ramene CHT 34,1 % a miera 1-ročného PFS v ramene ATZ 39,2 % a v ramene CHT 19,2 %. ORR v ramene ATZ dosiahla 40,2% s mediánom DOR 38,9 mesiaca a v ramene CHT 28,6% s mediánom DOR 8,3 mesiaca.

Na základe nepriameho porovnania neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej účinnosti ATZ v porovnaní s PEMBRO. Zároveň uvedený výrok neznamená dôkaz, že ATZ a PEMBRO rozdielnu účinnosť nemajú [40 s.74]. Výsledky sú spojené s veľkou neistotou a majú byť interpretované s opatrnosťou. ■

ATZ preukázal trvalé numerické zlepšenie fyzických funkcií a žiadne zhoršenie symptómov súvisiacich s rakovinou pľúc v porovnaní s CHT.

Porovnanie kvality života ATZ vs. PEMBRO nebolo v NMA vykonané [31].

V klinickej štúdií bol výskyt AE aj závažných AE medzi ATZ a CHT porovnateľný avšak pri CHT častejšie viedli k vysadeniu liečby. V ATZ ramene bol vyšší výskyt AE sprostredkovaných imunitným systémom. Podľa EMA boli pozorované AE konzistentné s doterajším bezpečnostným profilom ATZ a je akceptovateľný. V predmetnej populácii podľa EMA prínosy prevažujú nad rizikami [38].

Neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej pravdepodobnosti vzniku TRAE a ukončenia liečby v dôsledku AE ATZ v porovnaní s PEMBRO. ■

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie IMpower110 je podľa NIHO vysoká, výsledky sú však spojené s rizikom neistoty z dôvodu zmien v protokole klinickej štúdie v jej priebehu. Dizajn predloženej NMA bol akceptovaný.

Prínosy ATZ boli preukázané len u pacientov s ECOG PS 0-1, nakoľko pacienti s iným PS neboli do štúdie zaradení. Odporúčame na zváženie doplnenie tohto kritéria do IO. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Pre porovnanie, v Anglicku PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia IMpower110

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu Imp110 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ATZ voči CHT. EMA konštatovala v princípe akceptovateľný dizajn štúdie [38]. NICE hodnotil štúdiu ako metodologicky kvalitnú s nízkym celkovým rizikom skreslenia [40 s.256]. IQWiG hodnotil riziko skreslenia pre ukazovatele účinnosti ako nízke, ale pre ukazovatele bezpečnosti ako vysoké [18]. NIHO hodnotí kriticky veľa zmien v protokole klinickej štúdie, ktoré sa udiali aj po jej začiatku a dokonca aj po zozbieraní prvých dát v 09/2018. Najzásadnejšou zmenou bola úprava primárneho ukazovateľa štúdie z PFS na OS a vyradenie pacientov s ALK a EGFR pozitivitou. Podľa EMA bola zmena v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch a v hierarchii testovania subpopulácií podľa PD-L1 statusu pravdepodobne založená na vedeckých predpokladoch z iných pozorovaní, ale takýmto zmenám by sa mali do budúcnosti žiadatelia vyvarovať [38 s.56].

NMA dodaná DR

Pri hodnotení internej validity sme vychádzali najmä z hodnotenia NICE [40]. NICE hodnotil výber štúdií Imp110, KN024 a KN042 ako vhodný [40 s. 264] a akceptoval pre NMA použitie FP [40 s.273]. IQWiG hodnotil celkové riziko skreslenia vo všetkých troch štúdiách ako nízke [18]. DR v podaní pre NICE identifikoval ako potenciálny problém rozdielny medián sledovania v čase analýzy v jednotlivých štúdiách (Imp110 31,3 mesiaca; KN024 25,2 mesiaca a KN042 14 mesiacov) [40 s.134]. Dlhší medián sledovania pre Imp110 môže potenciálne znamenať znevýhodnenie v ukazovateli OS pre ATZ v porovnaní s PEMBRO z dôvodu rozdielneho trvania následnej liečby v ramene CHT. Ukazovatele pre morbiditu (PFS, ORR) boli v štúdií Imp110 hodnotené investigátorom, zatiaľ čo v štúdiách KN024 a KN042 boli hodnotené zaslepeno nezávislou komisiou. Tento rozdiel v hodnotení ukazovateľov prináša podľa NICE riziko skreslenia [40 s. 265].

Externá validita

Klinická štúdia IMpower110

Predmetná populácia v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia, ktorá je plne v súlade s registráciou EMA je v porovnaní s populáciou ITT klinickej štúdie Imp110 užšia. Predmetná populácia tvorila len 35,8 % z populácie ITT a nebola vopred definovaná skupinou pre primárne a sekundárne ukazovatele štúdie (ALK a EGFR status nebol od začiatku štúdie súčasťou exkluzívnych kritérií a nebol stanovený u všetkých účastníkov štúdie). NICE hodnotil charakteristiky predmetnej populácie ako dobre vyvážené [40 s.255].

Pacienti boli stratifikovaní na základe PD-L1 statusu zisteného imunohistochemickou metódou SP142, avšak v praxi sú používané aj iné metódy. Boli publikované aj nestratifikované výsledky pre populácie PD-L1 podľa iných imunohistochemických metód [37]. NICE uviedol, že použitie rôznych metód určenia PD-L1 statusu vedie k mierne rozdielnym populáciám a teda k neistote ohľadom vhodnosti pre liečbu ATZ [40 s.272]. Limitáciou je neurčenie ALK a EGFR statusu u pacientov s SCC [39 s. 67]. Pacienti s SCC neboli pôvodne súčasťou štúdie, v jej priebehu došlo k úprave protokolu a k zahrnutiu aj pacientov s SCC [30], ktorí tvorili 24,4% v predmetnej populácii.

Súčasťou inklúzy kritérií štúdie bol aj PS pacientov 0-1 podľa ECOG, čo nie je súčasťou navrhovaného IO. Odporúčame na zváženie doplnenie tohto kritéria do IO. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii [29], čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Pre porovnanie, v Anglicku PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE [17]. Pacienti v klinickej štúdií dostávali ATZ až do straty klinického efektu, avšak v žiadosti DR predpokladá užívanie len do progresie ochorenia. V štúdií boli pacienti v ramene s CHT liečené cisplatinou alebo karboplatinou, avšak na Slovensku nie je karboplatina na liečbu NSCLC registrovaná [42].

Adjustáciu výsledkov OS z dôvodu vyššieho zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po progresii u pacientov v ramene s CHT považujeme za prijateľnú len v časovom kontexte tohto hodnotenia, vzhľadom na doterajšiu absenciu imunoterapie ako štandardne hradenej liečby v druhej línii NSCLC na Slovensku [22].

NMA dodaná DR

Pri hodnotení externej validity sme vychádzali najmä z hodnotenia NICE [40]. NICE uviedol, že napriek niektorým rozdielom sú charakteristiky pacientov v štúdiách IMp110, KN042 a KN024 porovnateľné [40 s. 265]. Identifikované rozdiely a neistoty uvádzame nižšie:

- Do štúdie KN042 mohli byť zaradení okrem pacientov s metastatickým NSCLC aj pacienti s lokálne pokročilým NSCLC [35], ktorí tvorili v subpopulácii PD-L1 $\geq 50\%$ 10,4% [40 s. 270].
- Do štúdie KN024 mohli byť zaradení len pacienti s NSCLC s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$, zatiaľ čo pri IMp110 a KN042 s PD-L1 $\geq 1\%$ a do NMA vstupovali len údaje pre subpopuláciu s PD-L1 $\geq 50\%$. Súčasne boli použité iné imunohistochemické metódy pre určenie PD-L1 statusu pri IMp110 (SP142) a KN024, KN042 (22C3) [40 s. 266].
- Rameno CHT bolo v jednotlivých štúdiách rozdielne. Kombinácie cisplatina/karboplatina+Gem/Peme použité v IMp110 boli použité aj v KN024, avšak časť pacientov tejto štúdie užívala aj kombináciu karboplatina+paklitaxel (n=17/150). V štúdií KN042 predstavovali CHT kombinácie karboplatiny a Peme alebo Paklitaxelu. Na Slovensku nie je karboplatina na liečbu NSCLC registrovaná [42].
- Vzhľadom na absenciu imunoterapie ako štandardne hradenej liečby v druhej línii NSCLC na Slovensku [22] sú výsledky NMA spojené s neistotou z dôvodu potenciálne rozdielnej následnej liečby v reálnej praxi v porovnaní s klinickými štúdiami.

NMA Majem et al.2021

NIHO identifikoval tiež inú publikovanú NMA autorov Majem et al.[43], ktorú hodnotil aj český SÚKL [19]. Túto NMA NIHO však nepodkladá za relevantnú, nakoľko dáta zo štúdie IMpower110 vstupujúce do NMA nepochádzajú z najaktuálnejšej analýzy štúdie.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia v zmysle kritérií PICO, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Medzi ukazovatele morbidity boli doplnené ORR a DOR. Medzi ukazovatele kvality života bol doplnený ukazovateľ TTD a medzi dotazníky, ktorými bola hodnotená kvalita života boli doplnené SILC scale, EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13.

Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – porovnanie s chemoterapiou

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 liečivo ATZ v porovnaní s CHT pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol ATZ voči CHT ICUR na úrovni 50,5-tisíc eur / QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■ zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ATZ voči CHT. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia ATZ dosahuje ICUR voči CHT vo výške 83,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. ATZ dosahuje klinický prínos voči chemoterapii (■■■ QALY). Tecentriq pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie ATZ v požadovanej indikácii ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. ■■■

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu, že DR požaduje intervenciu hradit iba do progresie, pričom predložil údaje zo štúdie IMpower110, v ktorej bola intervencia ATZ užívaná až do straty klinického prínosu. Predpokladáme preto, že spôsob generovania prínosov a nákladov vzhľadom na potenciálne budúce rozdielne užívanie v klinickej praxi sa odchýli od projekcií v modeli. Neistota je spojená aj s nedostatočnými dôkazmi o vyprchaní prínosov ATZ. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur a predstavuje celkovú zľavu ■■■ oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami IMpower110 pri 31,3 mesačnom mediáne sledovania. Analýza nákladovej užitočnosti bola vykonaná s využitím klinických dát zo štúdie IMpower110, podskupiny „WT PD-L1 high“, ktoré zodpovedajú navrhovanému indikačnému obmedzeniu.

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. Pacienti v modeli užívajú ATZ alebo chemoterapiu gemcitabin+cisplatinu pri skvamóznom NSCLC resp. pemetrexed+cisplatinu pri neskvamóznom NSCLC, až do straty klinického prínosu.

Presuny medzi stavmi sú v základnom scenári v prípade intervencie ATZ dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené od výsledkov štúdie IMpower110 pri 31,3-mesačnom mediáne sledovania.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Bližšiu diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model s danými stavmi je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
- V prípade najnovšieho data cut-offu pri 31,3-mesačnom mediáne sledovania ostalo 40,02 % pacientov nažive v ramene s ATZ a 34,7% pacientov nažive v ramene s chemoterapiou. V ramene o ATZ nesprogreďovalo 23,4% a iba približne 11,2% nesprogreďovalo v ramene s chemoterapiou. 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

Pre odvodenie údajov o charakteristike pacientov DR vychádza zo štúdie IMpower110. Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 63,73 roka. Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. V modeli boli muži zastúpení z 73,8 % v ramene s ATZ resp. z 65,3 % v ramene s chemoterapiou. Nastavenie priemernej výšky je 168,09 cm a váhy 68,74 kg.

Výsledky analýzy sú prezentované ako inkrementálne náklady/QALY v celoživotnom časovom horizonte, s využitím iba priamych zdravotných nákladov a 5 % diskontáciou nákladov a prínosov. Komparátorom je chemoterapia, definovaná ako platinový dublet (s pemetrexedom a gemcitabinom). Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje v niektorých bodoch **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Počiatkový vek 63,73 rokov vychádza zo štúdie IMPower110 a tvoril priemernú hodnotu všetkých pacientov zaradených do štúdie. Považujeme ho za akceptovateľný z pohľadu klinickej praxe, bol akceptovaný aj v hodnotení NICE, ktorý navyše konštatuje, že charakteristiky pacientov sú porovnateľné aj so štúdiami Keynote 042 a Keynote 024 [40]. Váhu, výšku, zastúpenie pohlaví a aj priemernú plochu tela vstupujúcu do modelu akceptujeme.
- Predložený 20-ročný horizont je doživotný u pacientov s predmetnou diagnózou, považujeme ho za akceptovateľný. Horizont ako aj dĺžka cyklu s boli akceptované aj v hodnotení NICE [17, str. 281]. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pre modelovanie účinnosti predložil dáta z IMpower110 pri 31,3-mesačnom mediáne sledovania, z nich v základnom modeli odvodzuje prínos ATZ a gemcitabin+platiny, resp. pemetrexed+platiny.

Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov IMpower110. DR pre gemcitabin+platinu, resp. pemetrexed+platinu predpokladá rovnaký výskyt nežiadúcich udalostí, do modelu vstupujú iba nežiadúce účinky stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 2% pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, avšak neistotu generuje spôsob reportovania nežiadúcich udalostí, kedy DR reportuje výskyt nežiadúcich udalostí spoločne rovnako pre obe ramená pre gemcitabin+platinu resp. pemetrexed+platinu. Keďže nastavenie má iba malý vplyv na výsledný ICUR, nastavenie akceptujeme.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri odvodzovaní prínosov parametru OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu KM dát zo štúdie pre ATZ za dobu sledovania pomocou log-logistickej funkcie. V modeli je možné pre chemoterapiu zvoliť modelovanie

prínosu aj podľa skvamóznej, resp. neskvamóznej histológie NSCLC a implicitne pemetrexedu + platiny/ gemcitabínu + platiny podľa dát z IMpower110.

Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 12, grafické znázornenie je na obrázkoch 7 a 8. DR do modelu zapracoval limitáciu všeobecnou mortalitou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelácie podľa zmiešanej histológie **akceptujeme**, zmiešanú histológiu vo svojom hodnotení akceptoval v porovnaní ATZ s pembrolizumabom aj NICE [17, str. 264].

Extrapoláciu pomocou log-logistickej funkcie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu k modelácii celkového prežívania v modeli uvádzame v bodoch nižšie:

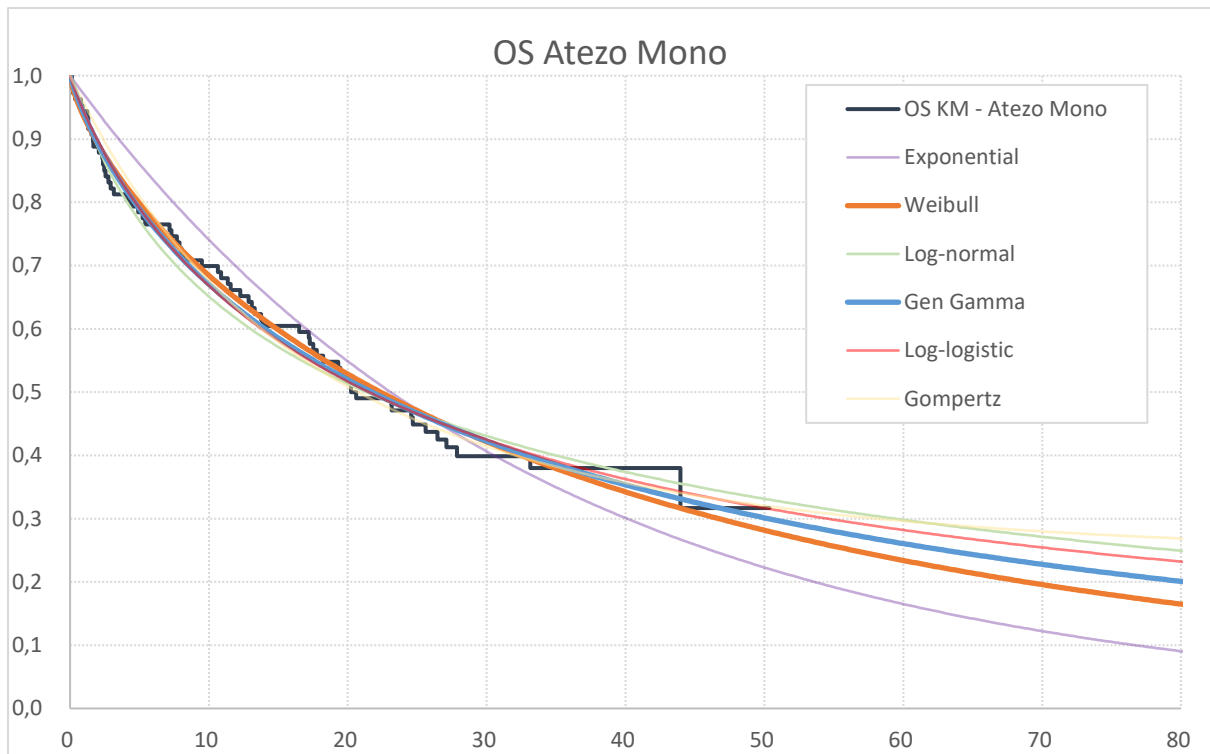
- Podľa AIC a BIC kritérií a vizuálneho fitu je log-logistické rozdelenie najvhodnejšou možnosťou extrapolácie pre ATZ v zmiešanej histológii, druhé najvhodnejšie je Weibullovo rozdelenie. Konštatujeme, že rozdiely v AIC/BIC a vizuálnom fite sú pri prvých 5 možnostiach malé, preto je dôležité posúdiť parametrizácie najmä z hľadiska ich klinickej plauzability.. NICE sa vo svojom hodnotení v prípade ramena ATZ prikláňa k parametrizácii funkciou Weibull alebo Gen-Gamma. Weibullova krivka podľa klinického odborníka NICE neprimerane rýchlo klesá a za klinicky plauzibilnejšiu považujú funkciu Gen-Gamma. NIHO sa s touto argumentáciou stotožňuje, preferujeme nastavenie extrapolácie funkciou Gen-Gamma [17, str. 288].
- Pre chemoterapiu podľa AIC/BIC kritérií najlepšie vychádza Gompertzová krivka. Vizuálny fit Gompertzovej krivky na KM dáta pre Peme+platínu v zmiešanej histológii považujeme za výrazne optimistický, prikláňame sa skôr k krivke podľa rozdelenia Gen Gamma, ktorá je konzistentná s nastavením u ATZ. Výber rovnakých parametrizácií pre obe ramená vychádza z odporúčaní NICE [44].
- Zmena nastavení extrapolácie zvyšuje ICUR o 20 592 Eur/QALY.
- Výsledky pri rozdielnom modelovaní prínosov podľa histológie sú pri skvamóznej forme neisté, vzhľadom na nízky počet pacientov (50) v štúdiu so skvamóznym NSCLC. Aj vzhľadom na uvedenú skutočnosť NIHO preferuje zmiešanú histológiu.
- ATZ bol v štúdiu podľa protokolu bol užívaný do straty klinického prínosu, pričom podľa SPC sa terapia môže užívať iba do progresie. Pemetrexed bol užívaný do progresie, gemcitabín a platina iba maximálne počas prvých 6 týždňov. Prínosy pre ATZ generované v modeli teda zohľadňujú aj potenciálne prínosy z dlhšieho užívania ako do progresie. Predpokladáme, že keďže pacienti v štúdiu užívali liek aj po progresii, výsledná krivka OS nadhodnocuje prínos, ktorý by reálne nastal v slovenskej praxi pri užívaní lieku do progresie podľa SPC do progresie. Tento aspekt generuje neistotu, ktorú považujeme za nutnú zohľadniť v požadovanej zľave. Riziko plynúce z tejto neistoty sme čiastočne mitigovali ponechaním trvania liečby až do straty klinického prínosu tak, ako bol liek užívaný v klinickej štúdiu – adekvátne prínosom, ktoré užívanie do straty klinického prínosu nastavenie v modeli generuje.
- DR modeloval parametrizácie na základe neadjustovaných KM dát metódou RPSFT, čo generuje pozitívne riziko (výsledky a detaily prínosov OS v adjustovanom a neadjustovanom nastavení bližšie uvádzame v časti 4.2.3).

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	ATZ (zmiešaná histológia)		Chemoterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	341,84 (6)	344,50 (5)	304,66 (6)	307,24 (4)
WEIBULL	336,36 (2)	341,70 (2)	303,51 (5)	308,68 (6)
LLOGISTIC	336,25 (1)	341,59 (1)	297,08 (2)	302,25 (2)
LNORMAL	337,08 (3)	342,43 (3)	299,00 (3)	304,17 (3)
GGAMMA	337,77 (5)	345,79 (6)	300,69 (4)	308,45 (5)
GOMPERTZ	337,26 (4)	342,61 (4)	296,49 (1)	301,66 (1)

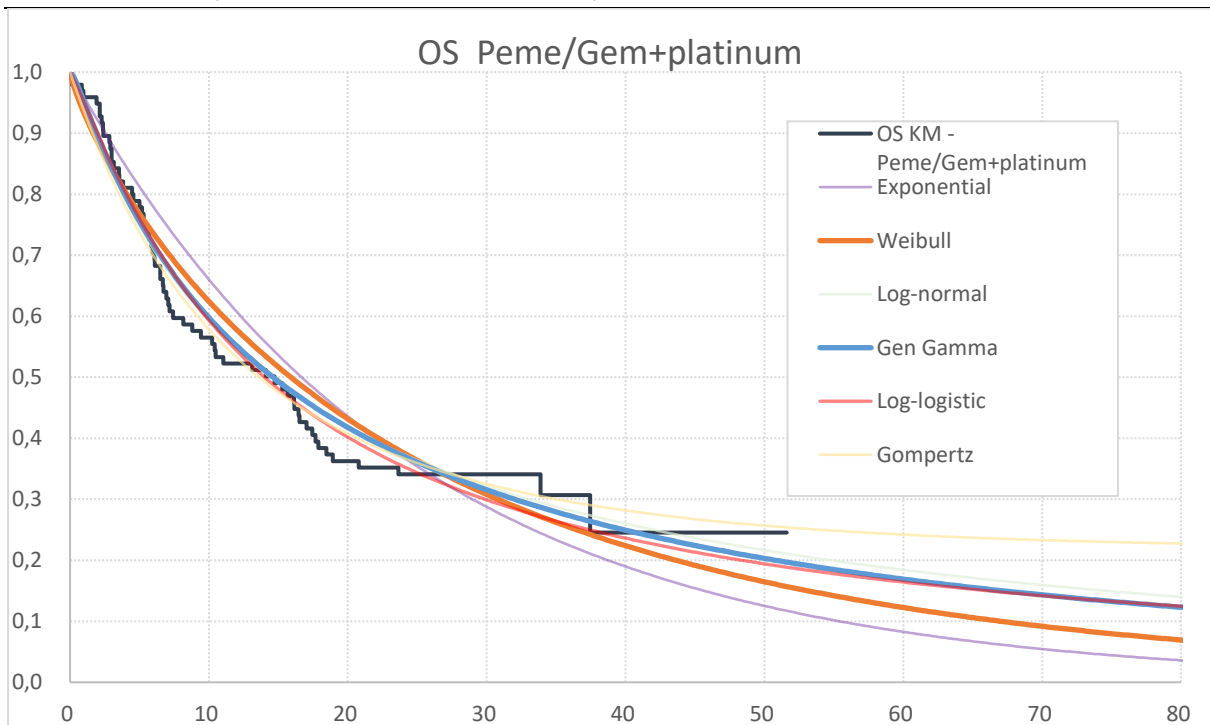
Zdroj: [15]

Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ v ukazovateli OS (zmiešaná histológia)



Zdroj: [15]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene chemoterapie v ukazovateli OS



Zdroj: [15]

Prežívanie bez progresie

Pri PFS DR v základnom scenári používa parametrizáciu ATZ pomocou log-logistickej funkcie. V modeli je možné pre chemoterapiu zvoliť modelovanie prínosu aj podľa skvamóznej, resp. neskvamóznej histológie NSCLC a pemetrexedu+platiny/gemcitabínu+platiny podľa dát z IMpower110. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 13. Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch 9 a 10. DR do modelu zapracoval limitáciu celkovým prežívaním.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelácie podľa zmiešanej histológie **akceptujeme**, zmiešanú histológiu vo svojom hodnotení akceptoval v porovnaní s pembrolizumabom aj NICE. **Akceptujeme** parametrizáciu log-logistickou extrapoláciou pre obe ramená. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

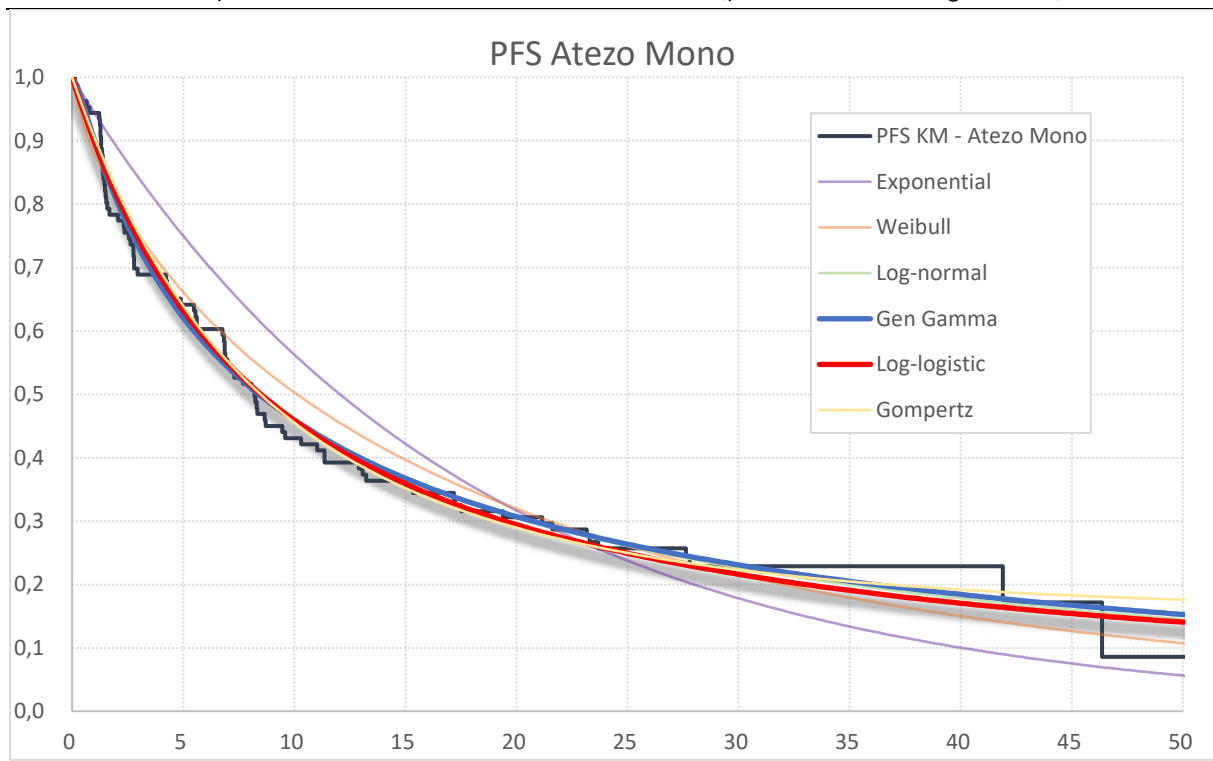
- Rozdielne modelovania prínosov podľa histológií je pri skvamóznej forme málo štatisticky významné, vzhľadom na nízky počet pacientov (50) v štúdií so skvamóznym NSCLC, čo spôsobuje vysokú mieru neistoty pri odhade prínosov. Aj vzhľadom na uvedenú skutočnosť NIHO preferuje zmiešanú histológiu.
- Podľa AIC a BIC kritérií je log-normálne rozdelenie najvhodnejšou možnosťou extrapolácie pre ATZ v zmiešanej histológii. NICE vo svojom hodnotení považoval za najlepšie parametrizácie log-normálnu, log-logistickú a Generalizovanú-Gammu, pričom poslednú menovanú zvolil za preferované nastavenie. Rozdiel vo vizuálnom fite, ako aj dopadu na ICUR pri zmene nastavení bol minimálny, všetky preferované parametrizácie v NICE dobre kopírovali KM dáta. Pre chemoterapiu podľa AIC/BIC kritérií najlepšie vychádza log-logistická parametrizácia, jej vizuálny fit na KM dáta je dobrý. V zmysle odporúčania NICE, v ktorom odporúča zvoliť rovnakú extrapoláciu pre obe ramená akceptujeme log-logistickú extrapoláciu rovnako pre ATZ, ako aj pre chemoterapiu. [44]

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	ATZ (zmiešaná histológia)		Chemoterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	387,81 (6)	390,48 (6)	293,69 (5)	296,27 (3)
WEIBULL	376,61 (5)	381,95 (5)	295,68 (6)	300,85 (6)
LLOGISTIC	369,10 (2)	374,45 (2)	285,76 (1)	290,93 (1)
LNORMAL	367,81 (1)	373,15 (1)	290,21 (2)	295,38 (2)
GGAMMA	369,66 (3)	377,68 (4)	290,65 (3)	298,40 (5)
GOMPERTZ	370,22 (4)	375,57 (3)	293,04 (4)	298,21 (4)

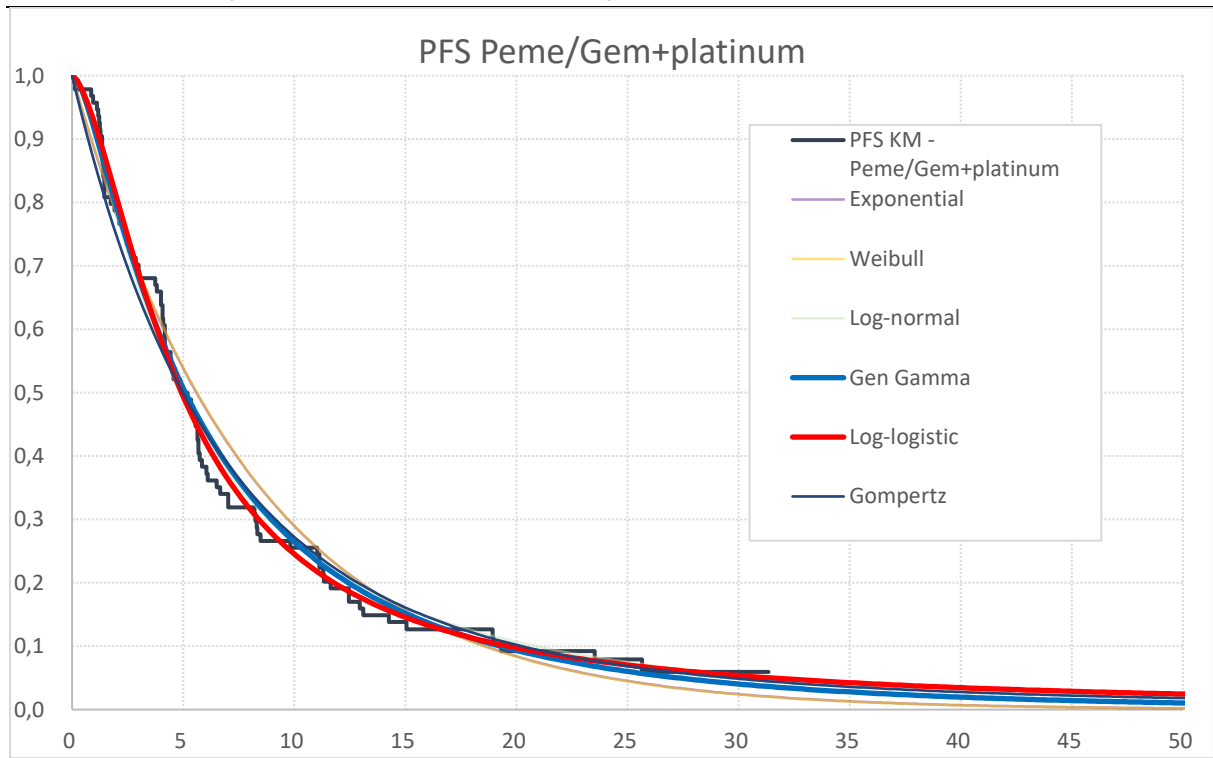
Zdroj: [15]

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene ATZ v ukazovateli PFS (pre zmiešanú histológiu NSCLC)



Zdroj: [15]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene chemoterapie v ukazovateli PFS



Zdroj: [15]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos ATZ ani chemoterapie časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** na základe hodnotenia NICE, nezahrnutie vyprchania prínosu však považujeme za ďalší prvok neistoty v modeli. Evidujeme rozsiahlu diskusiu k vyprchaniu efektu v hodnotení NICE. V konaní kategorizácie ATZ v Anglicku DR modeloval pri pembro trvanie prínosu iba počas prvých 5 rokov, pričom pri ATZ nepredpokladal vyprchanie prínosu. Podľa ERG nie je jasný vzťah medzi vyprchaním prínosu pri ATZ a pembro, resp. dôvod prečo pri jednej terapii je opodstatnené predpokladať vyprchanie prínosu a pri druhej nie s ohľadom na predpokladanú proporionalitu rizík v prínosoch oboch intervencií. Na záver komisia v NICE akceptovala nastavenie bez poklesu prínosu [17 str. 240]. V prípade, ak by sme obmedzili vyprchanie prínosu pri 60 mesiacoch (v súlade s 5 ročným vyprchaním prínosu pri pembro) by zmena nastavenia spôsobilo potenciálne navýšenie ICUR o 11-tisíc/QALY. Vypnutie vyprchania prínosu je tiež v súlade s nastavením NIHO v hodnoteniach NIHO pre zvyšné indikácie ATZ [45, 46].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR v základnom scenári použil prístup modelovania hodnôt utilít podľa času do smrti (v angl. proximity to death). Alternatívne DR v modeli poskytuje možnosť zvoliť prístup modelovania utilít pred a po rádiologickej progresii a podľa stavu na liečbe a bez liečby (v angl. on/off treatment). Hodnoty jednotlivých utilít modelovaných možností uvedené v tabuľke 14,15,16.

Údaje pochádzajú zo štúdie IMpower110. Zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-3L. Rovnaké hodnoty utility boli použité pre hodnotenú intervenciu aj komparátorov. Model neupravuje utility vzhľadom na prirodzený pokles kvality života s vekom. Nežiadúce udalosti sa nepremietajú do zníženia QALY. DR odôvodňoval toto nastavenie pre NICE tým, že nežiadúce udalosti sú už zachytené v dotazníku EQ-5D. [15]

Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa času do smrti v ekonomickom modeli – základný scenár

Čas do smrti	Utility	Dolný interval spoľahlivosti	Horný interval spoľahlivosti
≤ 5 týždňov pred smrťou	0,6586	0,5639	0,7548
> 5 & ≤ 15 týždňov pred smrťou	0,6322	0,5764	0,6915
> 15 & ≤ 30 týždňov pred smrťou	0,6562	0,6194	0,6946
> 30 weeks before death	0,7877	0,7614	0,8140

Zdroj: [15]

Tabuľka 15 Prehľad kvality života podľa progresie v ekonomickom modeli

Popis	Utility	Dolný interval spoľahlivosti	Horný interval spoľahlivosti
Pred progresiou	■	■	■
Po progresii	■	■	■

Zdroj: [15]

Tabuľka 16 Prehľad kvality života podľa on/off treatment v ekonomickom modeli

Popis	Utility	Dolný interval spoľahlivosti	Horný interval spoľahlivosti
Na liečbe	■	■	■
Bez liečby	■	■	■

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Prístup modelovania kvality života podľa času do smrti **neakceptujeme**, model sme upravili. Zvolili sme nastavenie modelovania utilít prístupom „on/off treatment“ a zahrnuli sme pokles utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Podrobná diskusia je uvedená v bodoch nižšie:

DR nastavenie „proximity to death“ pre NICE opisuje ako neisté, so širokými intervalmi spoľahlivosti, ktoré sa medzi jednotlivými skupinami navzájom prelínajú. Z uvedeného dôvodu DR zvolil nastavenie pred a po progresii ako základný scenár pre NICE. S uvedeným argumentom sa stotožnil aj NICE, nie je preto jasné, prečo DR zvolil modelovanie „proximity to death“ za základný scenár v prípade žiadosti o kategorizáciu na Slovensku. Zároveň v období menej ako 5 týždňov do smrti utilita narastie v porovnaní s predošlým obdobím, čo považujeme za klinicky neplausibilné. Z týchto dôvodov nastavenie „proximity to death“ neakceptujeme.

- NICE akceptoval nastavenie „pred a po progresii“ s výhradami. V štúdií bola progresia meraná ako rádiologická progresia. Rádiologická progresia podľa kritérií RECIST však nemusí implicitne znamenať zhoršenie príznakov, a teda zhoršenie kvality života, tie sa môžu spravidla dostať aj neskôr. V klinickej štúdií zhoršenie príznakov nebolo zachytené v dotazníku, ktorý pacienti v štúdií vyplnili po rádiologickej progresii. Podľa NICE teda nastavenie „pred a po progresii“ nereflektuje skutočné zhoršenie kvality života po progresii, ktoré pravdepodobne nastane s určitým časovým odstupom po rádiologickej progresii. Vzhľadom na uvedené považujeme nastavenie „on/off treatment“ za plauzibilnejšie, keďže meria kvalitu života pred a po ukončení liečby, čo môže s väčšou pravdepodobnosťou súvisieť so zhoršením príznakov. NICE v závere akceptoval nastavenie „pred a po progresii“ vzhľadom na konzistentnosť v porovnaní s pembro (pembro je užívaný v zmysle ind. obmedzenia iba počas prvých 2 rokov), čo však nie je potrebné zohľadniť v prípade porovnania s chemoterapiou. Nastavenie „on/off treatment“ zvyšuje ICUR o 6 137 eur/QALY. Predpoklad DR, že disutility sú už zahrnuté v dotazníku EQ-5D akceptujeme, nakoľko bol vyhotovený priamo v štúdií, teda na rovnakých pacientoch, u ktorých boli vyhodnocované aj nežiaduce udalosti.
- Model neobsahoval prirodzený pokles utilít so zvyšujúci sa vekom, ktorý sme do modelu zapracovali podľa publikácie Ara and Brazier [47]. Nastavenie zvyšuje ICUR o 2 354 eur / QALY.

5.2.6. Náklady

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

Pre modelovanie času na liečbe boli použité dáta zo štúdie IMpower110. DR modeluje TTOT oddelene pre ATZ, gemcitabin, pemetrexed a platínu. DR uvažuje, že gemcitabín a platína budú užívané iba po dobu 6 cyklov (takéto užívanie bolo aplikované aj v štúdií IMpower110).

■ V základnom scenári bola k extrapolácii času na liečbe pre lieky ATZ, gemcitabin, pemetrexed a platínu použitá Weibullova krivka, ktorá vykazuje najlepšie AIC/BIC kritéria v prípade ATZ. Pri gemcitabíne vychádza najlepšie podľa AIC a v poradí 2. najlepšie podľa BIC. Pri pemetrexe vychádza najlepšie podľa BIC, resp. 2. najlepšie podľa AIC. Pri platíne je až 3. najlepšia podľa AIC aj BIC. Grafické znázornenie možných extrapolácií uvádzame na obrázkoch 11, 12, 13 a 14. AIC a BIC hodnoty sú uvedené v tabuľke 29 nižšie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme** pre ATZ a pemetrexed/platínu. Nastavenie pre gemcitabín/platínu **neakceptujeme**, model sme upravili. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

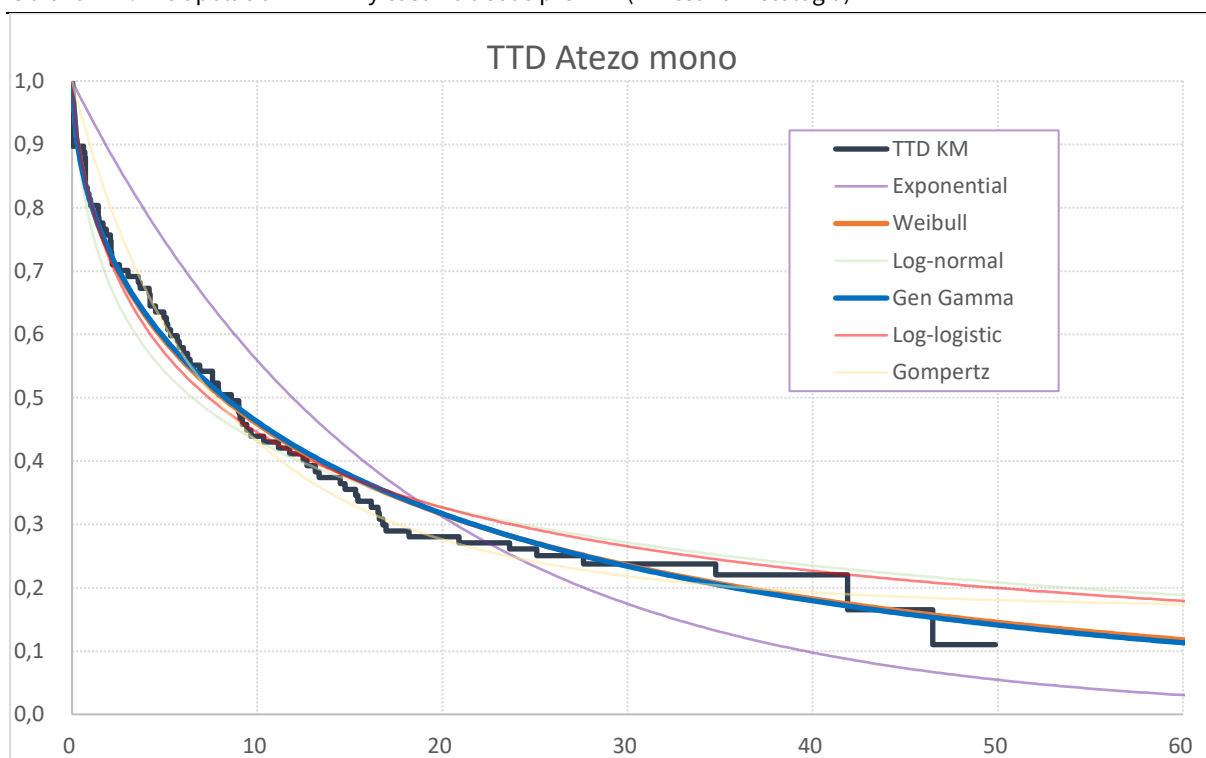
- Aj napriek skutočnosti, že podľa SPC je možné užívať liek iba do progresie, nie do straty klinického prínosu, ako tomu bolo v štúdií, ponechanie prínosov v modeli z dlhšieho užívania a zároveň obmedzenie nákladov iba do progresie by generovalo disbalanciu medzi nákladmi a prínosmi v prospech ATZ.
- Parametrizáciu Weibullovou krivkou zo základného nastavenia DR akceptujeme, rozdiel vo vizuálnom fite oproti parametrizácii Gen-Gamma, ktorú preferoval NICE (2. najlepšia extrapolácia podľa NICE bola Weibullova), je u ATZ iba minimálny. V porovnaní ATZ s chemoterapiou je Weibullova parametrizácia konzervatívnejšia než parametrizácia Gen-Gamma.
- Pri extrapolácii TTOT dát pri pemetrexe sme tiež uvažovali medzi parametrizáciou Gen Gamma a Weibull, obe majú dobrý štatistický a vizuálny fit. Pre konzistentnosť s parametrizáciou u ATZ v zmysle odporúčaní NICE akceptujeme Weibullovu extrapoláciu aj pri pemetrexe [44].
- TTOT pri gemcitabíne a platíne vzhľadom na užívanie maximálne po dobu 6 cyklov v preferovanom NIHO nastavení modelujeme použitím Kaplan-Meierových dát s Weibull chvostom.

Tabuľka 17 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT

	ATZ		gemcitabine		pemetrexed		platina	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	477,38 (6)	480,06 (6)	278,08 (3)	280,33 (3)	278,08 (3)	280,33 (3)	57,56 (4)	58,65 (4)
WEIBULL	432,23 (1)	437,57 (1)	269,93 (2)	274,43 (1)	269,93 (2)	274,43 (1)	51,63 (3)	53,81 (3)
LNORMAL	436,55 (3)	441,90 (2)	285,18 (5)	289,68 (5)	285,18 (5)	289,68 (5)	59,45 (5)	61,63 (5)
GAMMA	440,63 (4)	445,98 (4)	288,55 (6)	293,05 (6)	288,55 (6)	293,05 (6)	59,62 (6)	61,80 (6)
LLOGISTIC	434,18 (2)	442,19 (3)	269,28 (1)	276,02 (2)	269,28 (1)	276,02 (2)	40,82 (1)	44,09 (1)
GOMPERTZ	452,74 (5)	458,08 (5)	278,74 (4)	283,23 (4)	278,74 (4)	283,23 (4)	45,87 (2)	48,05 (2)

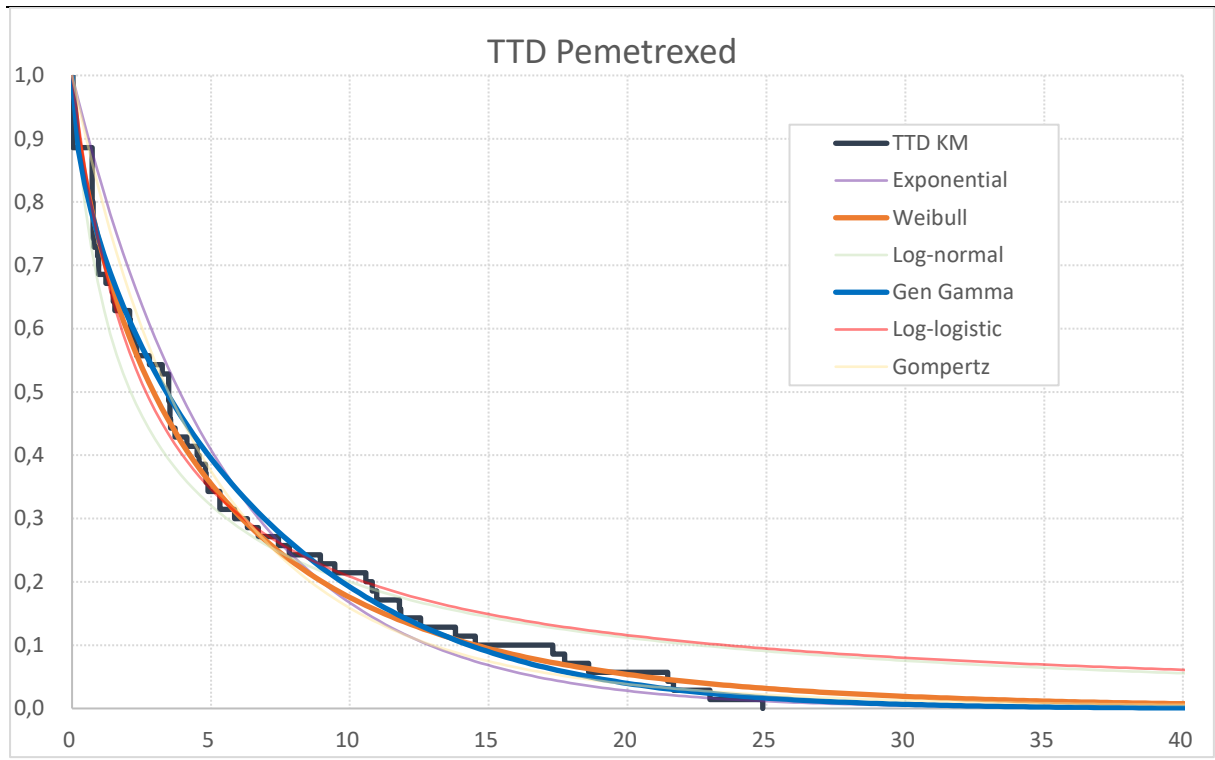
Zdroj: [15]

Obrázok 11: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre ATZ (zmiešaná histológia)



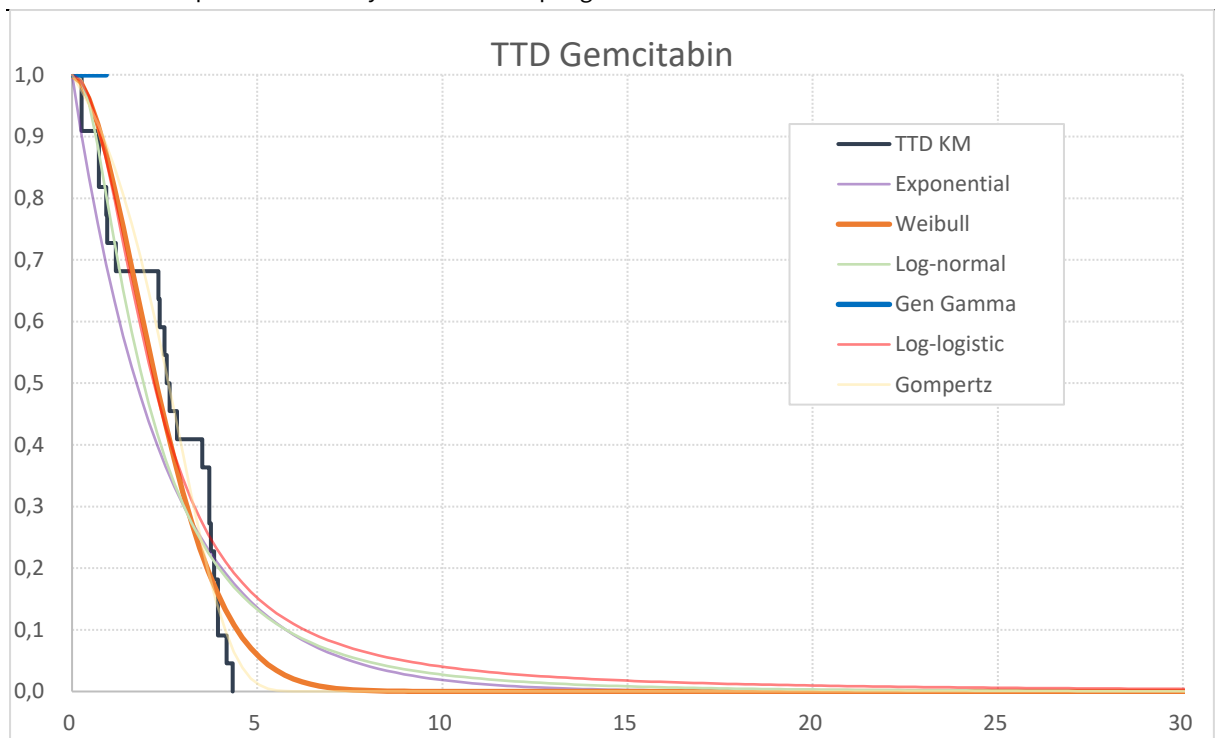
Zdroj: [15]

Obrázok 12: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre pemetrexed



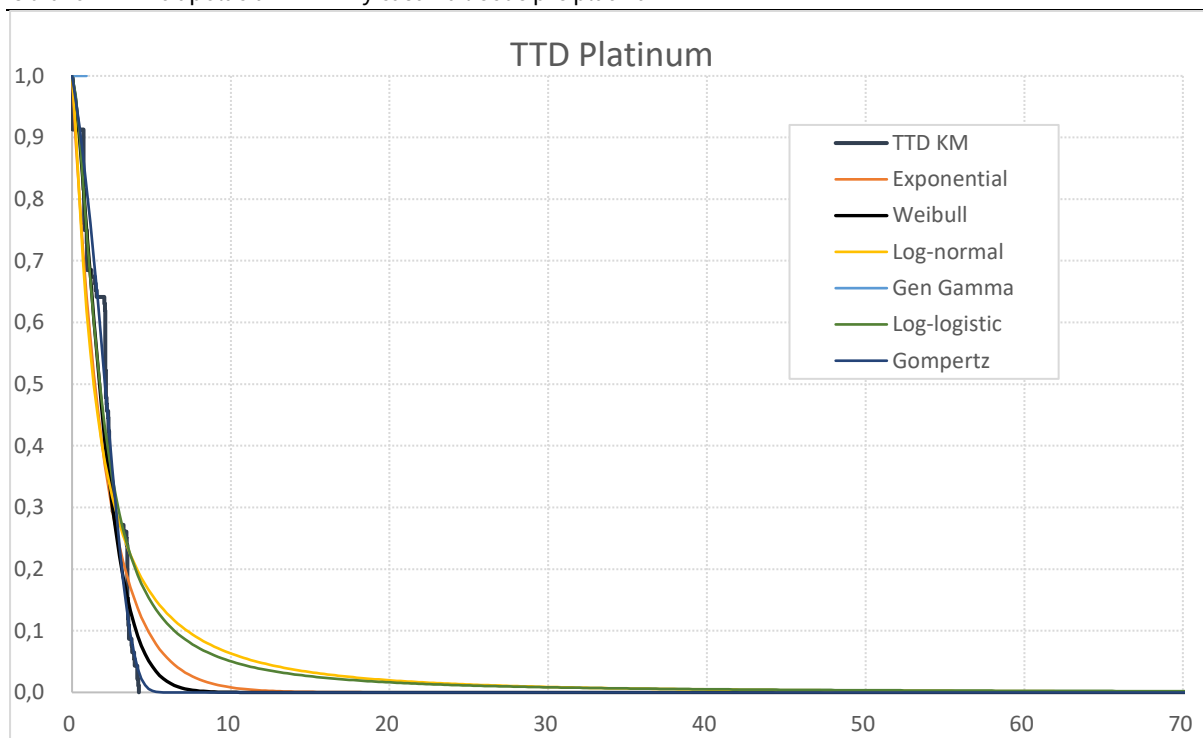
Zdroj: [15]

Obrázok 13: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre gemcitabin



Zdroj: [15]

Obrázok 14 Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre platínu



Zdroj: [15]

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na ATZ aj komparátory podľa 09/2022 kategorizačného zoznamu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Jednotkové náklady vstupujúce do výpočtu ICUR v modeli **akceptujeme**. [48]. Výšku úhrady platiny, ktorá je hradená nad rámec kategorizácie, sme porovnali s dostupným zoznamom liekov hradených nad rámec kategorizácie VŠZP [49]. Úhrady sme porovnali s aktuálnym ZKL 03/2023. Identifikovali sme rovnakú výšku úhrady, ako pri ZKL 09/2022, z ktorého model vychádza.

Náklady na následnú liečbu

DR uvažuje následnú liečbu pre obe ramená chemoterapiu v zložení:

Tabuľka 18 Zastúpenie následnej liečby - porovnanie s chemoterapiou

Následná liečba	Zastúpenie
PEMETREXED	44,3%
GEMCITABIN	16,6%
CISPLATINA	19,8%
PACLITAXEL	1,5%
DOCETAXEL	37,6%

Zdroj: [15]

DR zároveň predpokladá, že iba 60% pacientov bude užívať následnú liečbu po progresii, zastúpenie pacientov užívajúcich následnú liečbu aplikoval na základe prieskumu 4 onkologických centier na SR (Nitra, Bratislava – 2 lekári, Banská Bystrica). DR predpokladá, že chemoterapia v následnej liečbe v každom ramene sa bude užívať iba počas prvých 6 cyklov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie aj zastúpenie liečby **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Chemoterapia je po progresii štandardnou následnou liečbou aj podľa klinického odborníka, ktorého oslovil NIHO.
- Nastavenie užívania liečby iba počas 6 cyklov pri pemetrexede **akceptujeme**, dĺžku liečby v následnej línii po 1L (indikácia v tomto hodnotení) sme porovnali s priemernou dĺžkou liečby u pacientov v 2L zo žiadosti o kategorizáciu. Zvolená dĺžka liečby je konzistentná a v hodnotení NIHO pre 2L akceptovaná [50].

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie korekcie na polovicu cyklu pri prínosoch a nákladoch **neakceptujeme**, vzhľadom na to, že lieky ATZ, gemcitabín, pemetrexed a aj platina sa užívajú intravenózne ako celé balenie na začiatku každého cyklu (týždňa). Zároveň, cyklus v modeli je sám relatívne krátky (1 týždeň), v súlade s inými hodnoteniami NIHO [51] považujeme za zbytočné aplikovať korekciu na polovicu aj pri prínosoch. Zmena nastavenia zvyšovala ICUR o ■■■ eur/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v základnom scenári pri ATZ modeluje dávkovanie v relatívnej dávkovej intenzite (RDI) 100% podľa plánovanej dávky tak, ako bola definovaná podľa protokolu štúdie. Podávanie je fixné v dávke 1 200 mg pri každom podaní bez ohľadu na váhu pacienta, takže nevzniká odpad.

Gemcitabín je v základnom nastavení užívaný iba počas doby 6 cyklov, pemetrexed sa užíva až do progresie.

Dávkovanie chemoterapie sa aplikuje na priemernú plochu tela pacienta zahrnutého do štúdie IMpower110. DR s ohľadom na spôsob výpočtu v modeli v základnom scenári neuvažuje s odpadom, predpokladá 100% zdieľanie liekov medzi pacientami (100% drug sharing). DR predpokladá 100% zastúpenie platiny (a 0% zastúpenie carboplatiny).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nastavenie v základnom scenári pre ATZ je v súlade s SPC. Nastavenie, v ktorom DR neuvažuje odpad pri ostatných intervenciách, akceptujeme, ide o konzervatívne nastavenie. Zastúpenie platiny u 100% pacientov s chemoterapiou akceptujeme, nakoľko alternatívna carboplatina nie je registrovaná na podanie pri NSCLC. Užívanie gemcitabínu a pemetrexedu v základnom scenári akceptujeme, nastavenie je v súlade s klinickou praxou.

Ostatné náklady [52]

Pre určenie nákladov na výkony a hospitalizácie z dôvodu nežiadúcich udalostí DR použil databázu jednotkových nákladov MZ SR (OAHTA). Náklady súvisiace s terminálnou starostlivosťou prevzal DR z konania ID 16061 (liek Keytruda). DR pre výpočet nákladov na stav pred progresiou aplikoval priemernú hodnotu nákladov pred progresiou pre pembrolizumab 18,91 € a pre chemoterapiu 33,30 €. Náklady po progresii vo výške 27,49 € DR odvodil rovnako z konania ID 16061. Bližšie výpočty nákladov sú uvedené v tabuľke 19.

Tabuľka 19 Náklady na manažment pacientov s NSCLC v stave pred a po progresií ochorenia - staršie podanie ID 16061

Druh zdravotnej starostlivosti	Pred progresiou/týždeň		Po progresii/týždeň
	Keytruda	Chemoterapia	
Hospitalizácia	11,64 €	25,66 €	15,08 €
Špecializovaná ambulantná starostlivosť	0,43 €	0,39 €	0,43 €
Spoločné laboratórne a vyšetrovacie zložky	5,74 €	5,76 €	10,40 €

Symptomatická liečba	1,10 €	1,49 €	1,58 €
Spolu/pacient/týždeň	18,91 €	33,30 €	27,49 €

Zdroj: [52]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Do modelu sme zapracovali náklady pre PFS a PPS (OS-PFS) stav z aktualizovaného konania (ID: 14082) [53] a aktualizovali sme použitie databázy jednotkových nákladov s aktuálnou celoslovenskou základnou sadzbou 2 400 eur [54]. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- DR pre výpočet nákladov na AE používa náklady na hospitalizácie v súvislosti s liečbou AE. Pre ich výpočet uplatňuje databázu jednotkových nákladov [55] so základnou celoslovenskou sadzbou aktuálnou pre rok 2022 (platnú v čase podania) vo výške 1 582 eur.
- Základná celoslovenská sadzba pre rok 2023 bola MZ SR určená vo výške 2 400 eur [40] (platná v čase publikovania hodnotenia). Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o ■■■ €/QALY.
- Náklady na terminálne štádium sme navýšili pomerne podľa navýšenia základnej celoslovenskej sadzby (vynásobili sme pomerom 2400/1582). Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie ■■■ €/QALY.
- DR v modeli používa náklady na zdravotnú starostlivosť podľa podania žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda (ID: 16061). V opakovanej žiadosti (ID: 14082) DR lieku Keytruda predložil aktualizovanú výšku nákladov pre stavy pred a po progresii. DR v emaille č.2 zo dňa 17.3.2023 odôvodňuje použitie starších odhadov zo žiadosti ID 16061 tým, že v novej žiadosti zrejme dochádza k dvojitému započítaniu hospitalizácií z dôvodov nežiadúcich účinkov. NIHO neakceptuje tvrdenie DR, nakoľko aj v samotnom podaní ID 14082 DR modeluje náklady na hospitalizácie (v stavoch PFS a PPS) a na nežiadúce udalosti zvlášť, nakoľko nežiadúce udalosti nie sú jediným dôvodom pre hospitalizáciu. Zároveň, hospitalizácie sú (dokonca s mierne vyššou sadzbou pri pembrolizumabe) zarátané aj v podaní ID 16061, teda v základnom scenári modelu, ako je bližšie uvedené v tabuľke 20. Stotožňujeme sa preto s aktuálnejším nastavením z konania ID: 14082 vrátane nákladov na hospitalizáciu. Náklady na hospitalizáciu sme navýšili podľa navýšenia základnej celoslovenskej sadzby (vynásobili sme pomerom 2400/1582). Pre stav pred progresiou sme aplikovali priemer z nákladov pred progresiou pre pembrolizumab 40,97 € a pre chemoterapiu 133,38 € (v zmysle logiky nastavenia modelu v základnom scenári) a náklady po progresii (stav PPS) sme aplikovali vo výške 206,59 €. Zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o ■■■ €/QALY.

Tabuľka 20 Náklady na manažment pacientov s NSCLC v stave pred a po progresii ochorenia - novšie podanie ID 14082

Druh zdravotnej starostlivosti	Pred progresiou/týždeň		Po progresii/týždeň
	Keytruda	Chemoterapia	
Hospitalizácia	9,30 €	73,41 €	121,62 €
Hospitalizácia upravená o navýšenie základnej sadzby	14,11 €	111,37 €	184,51 €
Špecializovaná ambulantná starostlivosť	0,72 €	0,78 €	1,14 €
Spoločné laboratórne a vyšetrovacie zložky	25,26 €	21,23 €	20,94 €
Symptomatická liečba	0,88 €	0,00 €	0,00 €
Spolu/pacient/týždeň	40,97 €	133,38 €	206,59 €

Zdroj: [53]

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu



Fungovanie modelu

Model je spracovaný prehľadne a zrozumiteľne, poskytuje veľké možnosti výberov nastavení. Prepočet výsledku prebieha takmer okamžite a automaticky, bez potreby zapnutia makra. Jediným nedostatkom modelu je absencia extrapolácie generalizovanej gammy pri čase na liečbe gemcitabínu/platiny. ■

Farmakoeconomický rozbor

Farmako-ekonomický rozbor je miestami neprehľadný a k niektorým informáciám chýba kontext, či zdôvodnenie, prečo sa DR rozhodol aplikovať dané hodnoty.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model pri dátach s 31,3-mesačným mediánom sledovania zo štúdie IMpower110 v nastavení zmiešanej histológie. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. ATZ je v základnom scenári nákladovo efektívne voči chemoterapii s ICUR 50 491 Eur / QALY. ■

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR, v eur

Výsledky	ATZ	Peme/Gem+platina	Rozdiel
Roky života (diskontované)	■	■	■
QALY			
pred progresiou	■	■	■
po progresii	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady			
PFS lieky	■	■	■
PFS podanie liekov	■	■	■
PFS Podporná starostlivosť	■	■	■
NÚ	■	■	■
PPS Podporná starostlivosť	■	■	■
PPS Následná liečba	■	■	■
Terminálna starostlivosť	■	■	■
Spolu	■	■	■
ATZ+BEVA vs.			0
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			50 491
Prahová hodnota – násobok *			3
Prahová hodnota - v eur *			54 325,93 Eur

* doplnené NIHO

**Zdroj QALY vychádza z času do smrti, nie je preto možné vypočítať QALY podľa stavov pred/po progresií

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 31,3-mesačných dátach ukazuje, že liečivo ATZ je nákladovo efektívne voči komparátorom peme/gem+platina pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero závažných 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 4.2):

- Zmena nastavenia parametrizácie pre OS na parametrizáciu funkciou Gen-gamma namiesto log-logistickej extrapolácie
- Zmena nastavenia modelovania utilít na prístup „on/off treatment“ namiesto „proximity to death“
- Zahrnutie prirodzeného poklesu utilít so zvyšujúcim sa vekom do modelu
- Zmena modelovania TTOT gemcitabínu a platiny podľa KM údajov namiesto parametrizácie
- Odstránenie korekcie na polovicu cyklu pri prínosoch a nákladoch
- Zapracovanie aktuálnej výšky úhrady za hospitalizáciu v zmysle databázy jednotkových nákladov s aktuálnou celoslovenskou základnou sadzbuou
- Zmena úhrad za PFS a PD stavy na hodnoty z podania lieku Keytruda ID 14082.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, ATZ dosahuje ICUR voči chemoterapii na úrovni **83 380 eur /QALY** a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 54 325,93 eur / QALY).

■ Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie ATZ v indikácii na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC), u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ TC alebo 10% nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumour-infiltrating immune cells, IC), ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo výške ■ a ■ voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. ■ Výsledok NIHO je spojený s vysokou mierou neistoty a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá je diskutovaná nižšie.

Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	ATZ	Chemoterapia	Rozdiel
Roky života (diskontované)	■	■	■
QALY			
pred progresiou	■	■	■
po progresii	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady			
PFS lieky	■	■	■
PFS podanie liekov	■	■	■
NÚ	■	■	■
PFS podporná liečba	■	■	■
PPS podporná liečba	■	■	■
PPS následná liečba	■	■	■
Terminálna/paliatívna starostlivosť	■	■	■
spolu	■	■	■
ATZ+BEVA vs.			
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			83 380
Prahová hodnota – násobok			3
Prahová hodnota - v eur			54 325,93 Eur

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 4.2.1.

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 22: 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	■

V modeli aj po úpravách NIHO evidujeme tieto neistoty:

- DR požaduje intervenciu hradiť iba do progresie, pričom predložil údaje zo štúdie IMpower110, v ktorej bola intervencia ATZ užívaná až do straty klinického prínosu. Predpokladáme preto, že spôsob generovania prínosov a nákladov vzhľadom na potenciálne budúce rozdielne užívanie v klinickej praxi sa odchyľujú od projekcií v modeli. Toto riziko je z časti mitigované skutočnosťou, že DR v modeli nastavil trvanie liečby (a náklady na intervenciu) až do straty klinického prínosu tak, ako bola pozorovaná v štúdií, teda adekvátne ku nastaveniu, v ktorom do straty klinického prínosu modeluje prínosy.
- Neistotu generuje aj diskusia k vyprchaniu prínosov v hodnotení NICE. Podľa NICE nie je jasné či a kedy dôjde ku vyprchaniu prínosov pri ATZ. Nastavenie v scenári NIHO bez vyprchania prínosu predstavuje potenciálne významne optimistický scenár.

Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 4.2.1) považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomickej analýzy za vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*).

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model pri 31,3-mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdií IMpower110. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ATZ voči chemoterapii. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

ATZ preukázal klinický prínos voči štandardu liečby chemoterapiou (■ QALY), kategorizovanie lieku ATZ by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s 1L NSCLC na Slovensku. ATZ pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. ATZ dosahuje ICUR voči chemoterapii vo výške **83 380 eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 54 325,93 eur. Aby ATZ bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo výške ■ eur a zľavu ■ voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. ■

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti v praxi nebudú splnené (bližšie diskutované v časti 4.2.3). S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur a predstavuje celkovú zľavu ■ oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur ■.

6. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – porovnanie CMA s pembrolizumabom

6.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti – porovnanie s pembro

ATZ v porovnaní CMA s pembrolizumabom šetrí náklady v základnom nastavení podľa DR (inkrementálne náklady ■■■), ako aj v preferovanom nastavení NIHO (inkrementálne náklady ■■■ eur).

Analýzu CMA sme akceptovali za predpokladu, že ATZ a PEMBRO majú rovnaký prínos. V súčasnosti neexistuje dôkaz o ich rozdielnej účinnosti, čo však nezabezpečuje, že rozdiel neexistuje. Výsledok porovnania ATZ a PEMBRO je preto spojený s významnou neistotou.

6.2. Základný popis a vstupy do analýzy

V reakcii na výzvu Ministerstva zdravotníctva číslo 1 zo dňa 13.12.2022 poskytol DR ekonomický model, v ktorom porovnal prínos ATZ s komparátorom PEMBRO.

DR vo výzve č. 1 uviedol, že predkladá analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimisation, CMA). CMA je metóda ekonomického porovnávania intervencia výlučne na základe nákladov, ktoré sú s nimi spojené. V CMA nie sú porovnávané prínosy, pretože je aplikovaný predpoklad, že intervencie majú ekvivalentný medicínsky účinok.

V predložennom modeli však bola predvolená analýza užitočnosti nákladov (z angl. cost-effectiveness analysis/cost-utility analysis, CEA/CUA) voči pembrolizumabu. Analýza užitočnosti nákladov predpokladá v základnom scenári nižší prínos ATZ ■■■ pri ICUR pod úrovňou prahovej hodnoty.

Časový horizont je v CMA nastavený na 20 rokov s dĺžkou cyklu 7 dní.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Pre porovnanie ATZ s pembro akceptujeme analýzu CMA, bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Pokles relatívnej hodnoty QALY (t.j. klinickej inferiorita hodnotenej technológie) v CUA je v súčasnom systéme na Slovensku neakceptovateľný a predstavoval by silný predpoklad na zamietnutie technológie v procese kategorizácie. V Anglicku je relatívny pokles QALY v hodnotení nákladovej efektívnosti prijateľný. V situácii, keď je technológia menej efektívna a zároveň menej nákladná ako jej komparátor, NICE „obráti“ rozhodovacie pravidlo tak, že technológia musí prinášať dostatočnú úsporu pri danom poklese QALY oproti prahovej hodnote. Pri dostatočnej zľave z ceny ATZ DR vyšla akceptovateľná úspora nákladov na stratu QALY a ATZ bol v Anglicku odporúčaný [56].
- Ako bližšie diskutujeme v časti 4.4, na základe nepriameho porovnania neexistuje dostatočný dôkaz o rozdielnej účinnosti ATZ v porovnaní s PEMBRO, aj napriek nižšiemu QALY generovanému v modeli. Z týchto dôvodov a na základe aktualizovanej analýzy klinického prínosu (časť 4). NIHO akceptuje ako vhodný model nákladovej efektívnosti analýzu minimalizácie nákladov (CMA), avšak konštatujeme, že nastavenie, v ktorom sa prínosy pembro a ATZ rovnajú vzhľadom na záporný výsledok modelu generuje potenciálne významnú neistotu.

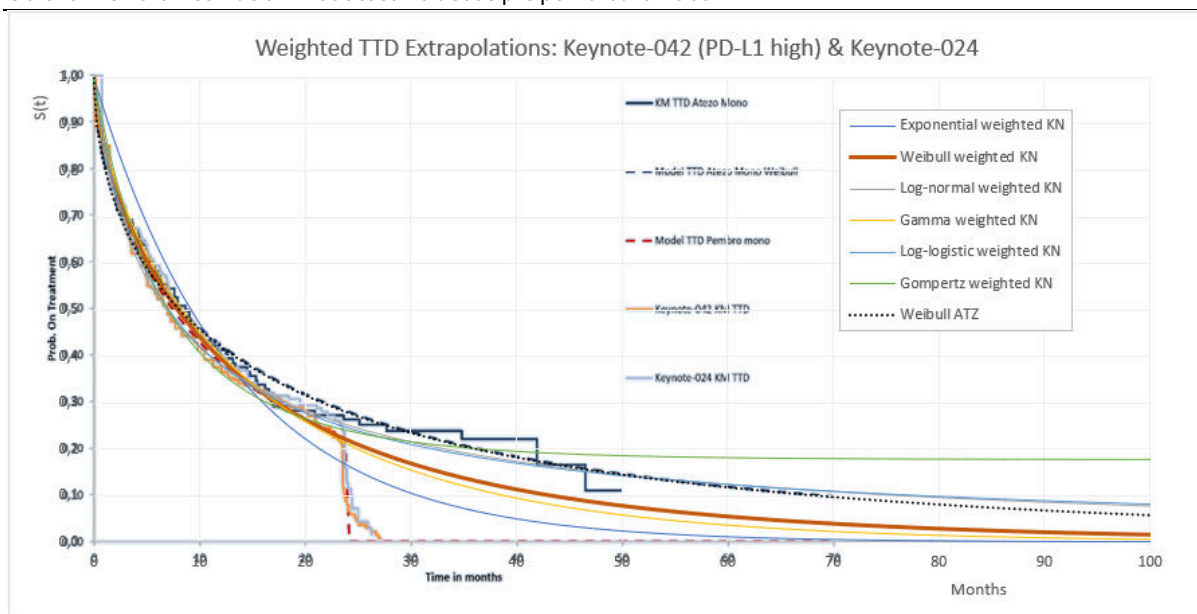
6.2.1. Náklady

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

V základnom scenári DR zvolil TTOT parametrizáciu pre intervenciu ATZ rovnakú, ako v pôvodnom podaní, t. j. na základe štúdie IMpower110 s Weibullovou extrapoláciou. Pre komparátor pembrolizumab použili krivky TTD z podkladových štúdií vážené počtom zaradených pacientov, ktoré extrapoloval pomocou Weibullovej

parametrizácie. DR odvozuje výber parametrizácie najnižšími hodnotami AIC/BIC pre štúdiu KEYNOTE-042, ktorá má podľa neho v zmysle vyššieho počtu pacientov v ramene s expresiou $\geq 50\%$ vyššiu váhu oproti štúdií KEYNOTE-024, v ktorej vykazovalo najlepšie hodnoty AIC/BIC log-normálne rozdelenie. DR zároveň oddôvodňuje výber parametrizácie konzistentnosťou s parametrizáciou pri ATZ pri proporcionálnych rizikách oboch intervencií (kde DR a NIHO preferovalo Weibullovú extrapoláciu, ako je bližšie popísané v kapitole 5.2.6). Grafické znázornenie možných extrapolácií uvádzame na obrázku 15. AIC a BIC hodnoty sú uvedené v tabuľke 23 nižšie.

Obrázok 15 Parametrizácia KM dát času na liečbe pre pembrolizumabu



Zdroj: [emailová komunikácia s DR zo dňa 5.4.2023]



Tabuľka 23 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT - pembrolizumab

	pembrolizumab			
	Keynote-042		Keynote-024	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL				
WEIBULL				
LNORMAL				
GAMMA				
LLOGISTIC				
GOMPERTZ				

Zdroj: [emailová komunikácia s DR zo dňa 5.4.2023]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie, pri ktorom DR modeluje čas na liečbe váženým priemerom kriviek TTD pembrolizumabu dvoch štúdií Keynote-042 a Keynote-024 **akceptujeme. Akceptujeme** aj výber Weibullovej extrapolácie v základnom scenári z dôvodu jej konzistencie s extrapoláciou ATZ. Nastavenie je konzistentné aj s NICE, podľa ktorého Weibull a Gen-Gamma predstavovali najplauzibilnejšie scenáre [17, str 292].

Jednotkové náklady na lieky

DR v modeli použil náklady na pembrolizumab podľa rozhodnutia o zaradení do zoznamu kategorizovaných liekov S23173-2022-OKCHL-14082. Náklady na Pembrolizumab sú v modeli v súlade s indikačným obmedzením v ZKL modelované iba počas prvých 24 mesiacov [48].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Jednotkové náklady za pembrolizumab **neakceptujeme** [57]. Pre pembrolizumab sme aplikovali neverejnú výšku úhrady dohodnutú v rámci „managed entry agreement“ vo výške ■. Zmena nastavenia zvýšila inkrementálne náklady z ■ eur.

Náklady na následnú liečbu

DR pre CMA uvažuje následnú liečbu pre obe ramená chemoterapiu v rovnakom zložení, ako v porovnaní s chemoterapiou:

Tabuľka 24 Zastúpenie následnej liečby - porovnanie s pembrolizumabom

Následná liečba	Zastúpenie
PEMETREXED	44,3%
GEMCITABIN	16,6%
CISPLATINA	19,8%
PACLITAXEL	1,5%
DOCETAXEL	37,6%

Zdroj: [15]

DR aj v prípade porovnania s pembrolizumabom predpokladá, že iba 60% pacientov bude užívať následnú liečbu po progresii. DR predpokladá, že chemoterapia v následnej liečbe v každom ramene sa bude užívať iba počas prvých 6 cyklov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, nastavenie vychádza z prieskumu realizovaného v 4 onkologických centrách na Slovensku. Podobný predpoklad užívania chemoterapie v následnej liečbe akceptoval vo svojom hodnotení aj NICE (50-70%) .

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie korekcie na polovicu cyklu pri nákladoch **neakceptujeme**, bližšie vysvetlenie opisujeme v časti 5.2.6. Zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o približne ■ EUR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v základnom scenári pri ATZ modeluje dávkovanie v relatívnej dávkovej intenzite (RDI) 100% podľa plánovanej dávky tak, ako bola definovaná podľa protokolu štúdie, teda 1 ampulka 1200 mg každé 3 týždne. Pembrolizumab je v základnom scenári v modeli užívaný 2x100mg balenie v 3-týždňových intervaloch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie v základnom scenári, ktoré modeluje užívanie podľa priemernej váhy pacientov v štúdiu, keďže nastavenie nemá vplyv na dávkovanie. Pacient podľa SPC užíva výlučne 1 balenie ATZ v objeme 1200 mg každé tri týždne. Dávkovanie pembrolizumabu vstupujúce do modelu je v súlade s SPC.

Ostatné náklady

Pre určenie nákladov na výkony a hospitalizácie DR použil databázu jednotkových nákladov MZ SR. Náklady súvisiace s terminálnou starostlivosťou prevzal DR z konania ID 14082 (liek Keytruda).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti „Ostatné náklady“ časti 5.2.6. Zmena inkrementálnych nákladov voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o približne ■■■ eur.

6.2.2. Ďalšie aspekty modelu

■■■

6.2.3. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model CMA doložený DR po výzve zo strany MZ SR číslo 1 zo dňa 13.12.2022. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Z porovnania vyplýva, že pri DR navrhovanej dôvernej úhrade ATZ šetrí náklady v porovnaní s PEMBRO.

Tabuľka 25 výsledky základného scenára predloženého DR - CMA

Výsledky	ATZ	Pembrolizumab
Náklady		
PFS lieky	■■■	■■■
PFS podanie liekov	■■■	■■■
PFS Podporná starostlivosť	■■■	■■■
NÚ	■■■	■■■
PPS Podporná starostlivosť	■■■	■■■
Následná starostlivosť	■■■	■■■
Terminálna starostlivosť	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
ATZ vs. PEMBRO		
Inkrementálne náklady		■■■

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

6.2.4. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 31,3-mesačných dátach ukazuje, že liečivo ATZ je nákladovo efektívne voči komparátoru pembrolizumab pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero závažných 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 4.2.3 resp. 6.1.):

- Odstránenie korekcie na polovicu pri nákladoch
- Zapracovanie aktuálnej výšky úhrady za hospitalizáciu v zmysle databázy jednotkových nákladov s aktuálnou celoslovenskou základnou sadzbou
- Zapracovanie úhrad za hospitalizácie pacientov s NSCLC po ukončení cytostatickej liečby počas jedného roka z dôvodu iného ako je resekcia nádoru, operačný zákrok pre diagnostické účely, rádioterapia alebo výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou

6.2.5. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

DR predložil ekonomický model pri 31,3-mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu IMpower110. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne

zvýhodňovali výsledok ATZ voči pembrolizumabu. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. ATZ aj v nastavení NIHO oproti pembro šetrí náklady.

Tabuľka 26 výsledky základného scenára predloženého DR - CMA (NIHO scenár)

Výsledky	ATZ	Pembrolizumab
Náklady		
PFS lieky	■	■
PFS podanie liekov	■	■
PFS Podporná starostlivosť	■	■
NÚ	■	■
PPS Podporná starostlivosť	■	■
Terminálna/paliatívna starostlivosť	■	■
spolu	■	■
ATZ vs. Pembrolizumab		
Inkrementálne náklady		■

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Analýzu CMA sme akceptovali za predpokladu, že ATZ a PEMBRO majú rovnaký prínos. V súčasnosti neexistuje dôkaz o ich rozdielnej účinnosti, čo však nezabezpečuje, že rozdiel neexistuje. Výsledok porovnania ATZ a PEMBRO je preto spojený s významnou neistotou. Máme za to, že táto neistota je už zohľadnená vo výške maximálnej odporúčanej úhrady podľa NIHO v časti 5.

7. 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?

7.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad na rozpočet vo výške úspory ■■■. 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. Predpokladáme zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov najskôr od 1.8.2023.

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 po zarátaní nahrádzanej liečby bude úspora ■■■ eur.

7.2. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu zaradenie ATZ len pre pacientov pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ TC alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK.

NIHO vzhľadom na kategorizáciu pembrolizumabu vo februári 2023 predpokladá postupné nahradenie chemoterapie v prvom polroku 2023. Z uvedeného dôvodu akceptujeme aktualizovaný dopad na rozpočet v porovnaní s pembrolizumabom predložený v rámci výzvy z 13.12.2022 číslo 1.

7.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR pri odhade nových pacientov vhodných na liečbu Tecentriqom vychádzal z trendu incidencie podľa onkologického registra NCZI.

DR v základnom scenári odvodzuje počet pacientov z prieskumu spoločnosti Pharm-in z roku 2022. Podľa DR je počet pacientov vhodných na liečbu ATZ (po zarátaní prevalentných a incidentných pacientov) **88 pacientov za rok 2022**. Analýza vychádzala z údajov Národného onkologického registra, ktorý uvádza odhad bodovej prevalence a incidencie pacientov so zhubným nádorom (ZN) pľúc pre rok 2021 5 305 pacientov a novodiagnostikovaných odhadol za rok 2022 3 154 pacientov. Pharm-In ďalej použil podiely pacientov pre identifikovanie podskupín pacientov až do zúženia na pacientov zodpovedajúcich hodnotenej indikácii. Použité podiely a počty pacientov, ako aj zdroje údajov, sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odhad bodovej prevalence a incidencie pacientov so zhubným nádorom (ZN) pľúc pre rok 2021, ktorý vstupuje do výpočtu pacientov vhodných na liečbu ATZ DR vyčíslili na $n=5\,305$ pacientov a novodiagnostikovaných odhadol za rok 2022 na 3 154 pacientov u oboch pohlaví spoločne. DR pre odhad použili trend vývoja incidencie založený na Weibullovom rozdelení podľa onkologického registra NCZI (posledný údaj prevalence a incidencie register eviduje k roku 2013) s očistením o strednú dĺžku života vo veku x .

Tabuľka 27 výpočet pacientov indikovaných na liečbu ATZ v scenári DR

	Podiel	Prevalentní pacienti*	Incidentní pacienti**	Zdroj
Počet pacientov		5 305	3 154	Prieskum Pharm-In (elektronická publikácia č. 040422022456 na www.pharmin.sk; 2022)
NSCLS	81,31%	4 313	2 565	
Testovaní PD-L1	42,71%	1 842	1 095	
PD-L1 nad 50 %	19,81%	365	217	
EGFR/ALK neg	76,15%	278	165	
Dg v štádiu IV	67,89%	-	112	
Ročná progresia z prevalentných do pokročilého štádia	33,77%	94	-	
Indikovaných na 1. linii	71,65%	67	80	Seghal et al 2021 (53)
ECOG 0-1	60,00%	40	48	
Spolu v roku 2022		88		

* Z prevalentných pacientov odvodzuje DR počet pacientov, ktorí v danom roku sprogredujú do štádia relevantného pre danú indikáciu, a tým pádom sa stanú novými pacientmi z už diagnostikovaných pacientov.

Zdroj:[15]

Dĺžku pacientov na liečbe DR modeluje na základe krivky TTOT z farmako-ekonomického modelu v základnom nastavení pre obe ramená samostatne. Výška úhrady za ATZ vychádza z navrhovanej ceny vo FER vo výške ■. Výška úhrady pre komparátor – pembrolizumab vstupujúca do modelu vychádza z oficiálnej výšky úhrady vo výške 2877,62 Eur za balenie. ■ Kalkuláciu počtu pacientov v rokoch 2023-2028 DR predpokladá s ohľadom na predpokladaný dátum kategorizácie 1.6.2023. S ohľadom na posun termínu ukončenia hodnotenia sme predbežný dátum kategorizácie a alikvótne penetráciu pacientov vstupujúcich do modelu upravili na 1.8.2023.

Tabuľka 28 Kalkulácia počtu pacientov - scenár DR

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov vhodných na liečbu Tecentriqom	89	90	91	92	93	94
Medziročný nárast podľa NOR-NCZI	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
Penetrácia trhu	■	■	■	■	■	■
Novo liečených pacientov	■	■	■	■	■	■

Zdroj:[15]

7.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhad dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. DR predpokladá zaradenie ATZ v polovici roku 2023. V tabuľke 29 uvedenej nižšie sú odhadované počty pacientov v zmysle kapitoly 6.2.1.

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky ■

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (pembro)	■	■	■	■	■	■

Spolu čistý dopad							
-------------------	--	--	--	--	--	--	--

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

7.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

7.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Predpoklady o výpočte prevalencie a incidencie liečených pacientov **neakceptujeme**, nestotožňujeme sa s podielom testovaných pacientov. Predpokladáme, že vzhľadom na indikačné obmedzenie úhrady imunoterapie pre pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$, ktoré doposiaľ nebolo aplikované pri chemoterapii, ktorá tvorila štandardnú liečbu pre pacientov v predmetnej indikácii stúpne motivácia testovania. Potenciálny nárast podielu testovaných pacientov potvrdil v ústnej komunikácii dňa 15.3.2023 aj odborník z terapeutickej praxe na online stretnutí organizovanom VŠZP dňa 24.3.2023. Stotožňujeme sa s nastavením NICE, ktorý odhadoval pretestovanosť expresie PD-L1 u 90% zo všetkých pacientov [58].

Neakceptujeme nastavenie, v ktorom DR predpokladá 100% trhovú podiel ATZ. Prikláňame sa k nastaveniu NICE, ktorý predpokladal 50/50 zastúpenie PEMBRO/ATZ. Na základe hodnotenia NICE predpokladáme adhérenciu k liečbe na úrovni 85% a postupný nábeh penetrácie v prvom roku 30%, v druhom 40% a od tretieho roku 50% [58].

Neistotu generuje výpočet progresie z prevalentných štádií do pokročilého štádia, kedy DR uvažuje progresiu zo všetkých pacientov vo IV. štádiu, pričom pacienti zo štádia IVb nemôžu sprogredovať. Vzhľadom na to, že NICE nedisponuje podrobnými výpočtami pacientov v jednotlivých štádiách, nie je možné ďalej mitigovať neistotu, preto nastavenie akceptujeme. Odhad miery neistoty je nadhodnotenie o približne 6 pacientov.

V konečnom nastavení NIHO počítame so **158 pacientmi v roku 2022**. Nastavenie podľa NIHO uvádzame v tabuľke 30.

Tabuľka 30 Výpočet pacientov indikovaných na liečbu ATZ v scenári NIHO

	Podiel	Prevalentní pacienti*	Incidentní pacienti**	Zdroj
Počet pacientov		5 305	3 154	Prieskum Pharm-In (elektronická publikácia č. 040422022456 na www.pharmin.sk; 2022)
NSCLS	81,31%	4 314	2 565	
Testovaní PD-L1	90%	3 882	2 309	
PD-L1 nad 50 %	19,81%	769	457	
EGFR/ALK neg	76,15%	586	348	
Dg ve štádiu IV	67,89%	-	236	
Ročná progresia z prevalentných do pokročilého štádia)	33,77%	198	-	
Indikovaných na 1. linii	71,65%	142	169	Seghal et al 2021 (53)
ECOG 0-1	60,00%	85	101	
Adherencia k liečbe	85,00%	72	86	
Spolu v roku 2022		158		

* Z prevalentných pacientov odvodzuje DR počet pacientov, ktorí v danom roku sprogredujú do štádia relevantného pre danú indikáciu, a tým pádom sa stanú novými pacientmi z už diagnostikovaných pacientov.

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

Tabuľka 31 Výpočet pacientov vhodných na ATZ po rokoch

	Rok1	Rok2	Rok3	Rok4	Rok5	Rok6
Noví pacienti	160	161	163	165	166	168
NICE penetrácia trhu	30%	40%	50%	50%	50%	50%
Novoliečení pacienti	48	64	81	82	83	84

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

Výšku úhrady vstupujúcej do dopadu na rozpočet pre komparátor pembrolizumab sme aktualizovali podľa neverejnej výšky úhrady dohodnutej v rámci MEA vo výške ■ Eur.

7.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ eur a čistý dopad na rozpočet vo výške úspory ■. 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. Predpokladáme zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov najsôr od 1.8.2023.

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

Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO ■, v eur

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	20	55	72	82	83	83
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (pembro)	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade ■	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade ■	■	■	■	■	■	■
náklady na Tecentriq 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

Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – ■

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	48	65	81
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (pembro)	■	■	■
náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade ■	■	■	■
náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade ■	■	■	■
náklady na Tecentriq 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

8. 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 ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
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?

8.1. Etická analýza

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

ATZ pre skupinu pacientov v zmysle PICO preukázal rovnaký klinicky relevantný prínos pre celkové prežívanie v porovnaní so zaužívanou liečbou na Slovensku (pembro). Imunoterapie, medzi ktoré patrí ATZ a pembro preukázali signifikantné prínosy z pohľadu mortality a morbidoty oproti chemoterapii ktorá tvorila ešte nedávno štandardnú terapiu v predmetnej indikácii. Terapia je v porovnaní s chemoterapiou veľmi dobre znášaná a predstavuje prínos pre pacientov z hľadiska nežiadúcich udalostí. Výskyt nežiaducich udalostí je v porovnaní s komparátorom pembro približne rovnaký.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Implementácia hodnoteného liečiva prinesie podľa vyjadrenia odborníka možnosť výberu. Podľa vyjadrenia odborníka, ak sú kategorizované dva lieky v rovnakej indikácii, pool pacientov zostáva nemenný, ale klinický onkológ má možnosť pacientovi liečbu „ušiť na mieru“, teda vybrať najvhodnejší liek. Obidva lieky ATZ a pembrolizumab sú v odporúčaní ESMO na rovnakej úrovni. Preniesť liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe je podľa odborníka cieľom každého klinického onkológa na Slovensku.

8.1.2. Rovnosť (F0012, H0012)

Podľa odborníka by kategorizovanie pembrolizumabu poskytlo onkológovi možnosť výberu podľa jednotlivých požiadaviek u konkrétneho pacienta. Klinický onkológ má možnosť pacientovi liečbu „ušiť na mieru“, teda vybrať najvhodnejší liek.

Hradenie ATZ spotrebuje časť finančných zdrojov ZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet je rozpracovaný v časti 7.

Preukázané prínosy sú limitované kritériami pre zaradenie a vylúčenie z klinickej štúdie IMpower110. Dôkaz o klinickom prínose nebol preukázaný u pacientov so známymi mozgovými metastázami pred začiatkom liečby, u pacientov s iným výkonnostným stavom podľa ECOG ako 0-1 a u pacientov s autoimunitnými ochoreniami. Imunoterapia je podľa vyjadrenia odborníka vhodná pre pacientov vo všetkých skúmaných štádiách ochorenia IIA-IIIa.

8.2. Organizačné aspekty

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

Podľa vyjadrenia odborníka je hodnotené liečivo skladované v nemocničnej lekární a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachyšané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne.

Skladovanie liečiva je požadované v teplotnom rozmedzí 2 °C – 8 °C. Príprava liečiva na podanie pacientovi sa vykonáva za aseptických podmienok a pri izbovej teplote je potrebné podanie do 8 hodín od prípravy. Fyzikálna a chemická stabilita pripraveného roztoku pri uchovávaní v chlade 2 °C – 8 °C je do 30 dní, limitujúcim faktorom je mikrobiologická stabilita.

Liek Tecentriq sa podáva vo forme i.v. infúzie. Začiatková dávka Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podať počas 30 minút.

V porovnaní s pembrolizumabom a chemoterapiou nepredstavuje liek Tecentriq dodatočnú záťaž na poskytovanie zdravotnej starostlivosti.

Podľa EMA boli pozorované AE konzistentné s doterajším bezpečnostným profilom PD-1/PD-L1 protilátok a ten je akceptovateľný. Zvláštnu pozornosť je však potrebné venovať imunitne podmieneným AE a reakciám súvisiacim s infúziou. CHMP z dôvodu skorej identifikácie imunitne podmienených AE uložil potrebu dodatočného vzdelávacieho programu pre zdravotníckych pracovníkov aj pacientov na rozpoznanie znakov a príznakov imunitne podmienených AE [38, s.180].

8.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať onkológ a pre úhradu zdravotnou poisťovňou je potrebný aj jej predchádzajúci súhlas. Podľa odborníka by kategorizovanú liečbu ATZ mohol predpisovať každý klinický onkológ. Pacient už mal prvú líniu liečby u svojho onkológa a preto aj následná liečba by mala byť poskytnutá.

8.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti podľa patientskej organizácie očakávajú zvýšenie informovanosti jednotným spôsobom o možnostiach liečby. Nebránia sa využitiu modernej liečby a očakávajú dostupnosť hodnoteného liečiva. Patientska organizácia nemá vedomosť o skúsenostiach pacientov s hodnoteným liečivom.

8.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa vyjadrenia patientskej organizácie je potrebné pre zlepšenie v rovnom prístupe zabezpečiť dostupnosť liečiva ATZ a zvýšiť informovanosť pacientov lekármi.

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

Pacientska organizácia nemá vedomosť o skúsenostiach pacientov s hodnoteným liečivom. Vzhľadom na pravidelné podávanie ATZ vo forme i.v. infúzie je potrebná návšteva onkologickej ambulancie, ktorá má zabezpečenú riadnu prípravu a podávanie cytostatík. To predstavuje potenciálne pre mnohých pacientov dodatočnú záťaž v potrebe cestovania za zdravotnou starostlivosťou. V porovnaní s pembro a chemoterapiou, ktoré sú rovnako podávané vo forme i.v. avšak potencionálna kategorizácia ATZ nepredstavuje uvedená skutočnosť dodatočnú záťaž.

Tecentriq má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, ktorí pociťujú únavu, sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým príznaky neustúpia [13].

8.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti podľa patientskej organizácie oceňujú otvorenú, priamu, správnu a jednotnú komunikáciu lekárov. Je podľa nich potrebné zvýšiť informovanosť od lekárov. Pacienti tiež oceňujú osobný prístup vyzdvihujúci osobnú dôstojnosť a dôležitosť pacienta v očiach lekára, aby sa necítili len ako „číslo v poradovníku“.

8.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [13]

ATZ sa podáva dospelým pacientom. Použitie lieku je spojené s viacerými rizikami popísanými v SPC v časti 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní. Pacienti sú vystavení zvýšenému riziku imunitne podmienených nežiaducich účinkov a samotné podanie infúzie je spojené s rizikom reakcií spojených s infúziou (viac v kapitole 3.2, časť administrácia a škoda na zdraví).

Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 u gravidných myší môže viesť k imunitne sprostredkovanému odvrhnutiu vyvíjajúceho sa plodu s následkom jeho úmrtia. Na základe mechanizmu účinku ATZ tieto výsledky indikujú potenciálne riziko poškodenia plodu v dôsledku podania ATZ počas gravidity vrátane zvýšenej miery potratov a narodení mŕtveho plodu. Je známe, že ľudský imunoglobulín G1 (IgG1) prechádza placentárnou bariérou a ATZ patrí medzi IgG1; preto prichádza do úvahy, že ATZ bude prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod. ATZ sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu ATZ.

8.4. Právne aspekty

8.4.1. 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 informovaného 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.

8.4.2. 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 a 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):	Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autor - klinická časť (kapitoly 1 - 4 a 7):	Mgr. Filip Tomek
Autor- ekonomická časť (kapitoly 5 - 6):	Mgr. Adam Bačik
Konzultácie:	Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola:	Lucia Grajcarová, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci:	Odborník: ■
Pacientske organizácie:	Liga proti rakovine: ■

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., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozák, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.

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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi 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.

9. Zdroje

- [1] Kaušitz J, Ondruš D. a kolektív; Špeciálna Onkológia; Solen; 2020; s. 169 - 194
- [2] Harsh Mohan; Patológia; Slov. vydanie Danihel L., Plank L.; Balneotherma; 2011; s. 513 - 520
- [3] Kasan P., Klinický význam stanovenia kontrolného bodu PD-L1 imunitnej odpovede <https://www.solen.sk/storage/file/article/4e3a08a7a9707e46b02692df6d4577fe.pdf>
- [4] Štatistický úrad Slovenskej republiky; použité v 11/2022; <https://bit.ly/43zAt5Q>.
- [5] Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. JAMA Oncol. 2021 Dec 1;7(12):1824-1832. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4932. PMID: 34673888; PMCID: PMC8532041; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8532041/>
- [6] Planchard et al.; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192-iv237; aktualizácia: ESMO guidelines committee; 5.9.2020; <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
- [7] Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. Oncologist. 2018 Jul;23(7):844-848. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0659. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650687; PMCID: PMC6058324; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058324/>
- [8] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
- [9] Union for International Cancer Control; použité v 11/2022; <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
- [10] Liga proti rakovine; Nematobunkový karcinóm pľúc; použité v 11/2022; <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nematobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [11] ESMO-MCBS; Atezolizumab; použité v 01/2023; <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-235-1>
- [12] Kasan P. et al.; Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu; 2016; https://www.spfs.sk/images/guidelines/narodne_smernice_optimalnu_diag_ter_bronchogenneho_karcinomu_2016.pdf
- [13] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Tecentriq; použité v 12/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sk.pdf
- [14] EMA; Tecentriq; použité v 12/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
- [15] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku Tecentriq 1LNSCLC; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [16] MZ SR; Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Keytruda; ID konania 14082; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14082>
- [17] NICE; Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer; Technology appraisal guidance [TA705]; 2.6.2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/chapter/1-Recommendations>
- [18] IQWiG; [A21-69] Atezolizumab (NSCLC, first line) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; použité v 12/2022; <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-69.html>
- [19] SÚKL; Správni řízení SUKLS76640/2021 Tecentriq; použité v 12/2022; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS76640%2F2021>
- [20] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda; použité v 12/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Pemetrexed Stada; použité v 12/2022; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1228D

- [22] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2022 – 31.1.2022; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202301>
- [23] SÚKL; Souhrn údajů o přípravku lieku Cisplatin Ebewe; použité v 12/2022; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0189992&tab=texts>
- [24] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Zoznam liekov hrađených nad rámec kategorizácie; použité v 12/2022; <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [25] MZ SR; Farmakoeconomický rozbor lieku Keytruda; ID konania 14082; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14082>
- [26] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku Tecentriq eNSCLC; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Gemstad; použité v 12/2022; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=82626
- [28] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Tecentriq; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [29] SÚKL; Tecentriq; Ceny a úhrady; použité v 12/2022; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222461&tab=prices>
- [30] ClinicalTrials.gov; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]; použité v 01/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342?term=02409342&draw=2&rank=1>
- [31] DR; Odpoveď na výzvu číslo: S25781-2022-OddHL-26645; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [32] Herbst et al.; Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1328-1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346. PMID: 32997907. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1917346?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [33] ClinicalTrials; Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024); použité v 02/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738?term=NCT02142738&draw=2&rank=1>
- [34] Reck M et al.; Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/>
- [35] ClinicalTrials; Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042); použité v 02/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894?term=NCT02220894&draw=2&rank=1>
- [36] Mok TSK et al.; Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019 May 4;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/>
- [37] Jassem J et al.; Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Nov;16(11):1872-1882. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.019. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34265434. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02286-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02286-3/fulltext)
- [38] EMA; Assessment report – Tecentriq, Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0033; 25.3.2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf
- [39] ClinicalTrials; PROTOCOL TITLE: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; použité v 02/2023; https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/42/NCT02409342/Prot_000.pdf
- [40] NICE, Single Technology Appraisal, Atezolizumab monotherapy for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID1678], Committee Papers; použité v 02/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/documents/committee-papers>
- [41] Filippo de Marinis et al., Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594 Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9594-9594. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594

- [42] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carbomedac; použité v 02/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=66518
- [43] Majem M et al., PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 26;10(7):1365. doi: 10.3390/jcm10071365. PMID: 33810441; PMCID: PMC8036854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810441/>
- [44] Latimer N., Nice dsu technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data; 2011, s. 18 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf
- [45] Tomek, F., Grajcarová, L., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platíny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO. <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [46] Grajcarová, L., Tomek, F., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platíny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO. <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [47] Ara and Brazier, Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice, 2010, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510600903>
- [48] MZSR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2023 – 28.2.2023, 12/2022, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202302>
- [49] VŠZP, Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [50] Tomek F. et. al., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii; 2022; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [51] Pivovarčí I. et. al., Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou, 2022, https://niho.sk/wp-content/uploads/2022/10/NIHO_2023_abemaciclib-Verzenios_ETR-pokrocily-karcinom-prsnika_hodnotenie-18C.pdf
- [52] MZ SR, Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku ID 16061, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/16061>
- [53] MZ SR, Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku ID 14082, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14082>
- [54] MZ SR; Centrum pre klasifikačný systém DRG; Základné sadzby pre rok 2023; použité v 03/2023; https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243
- [55] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; použité v 03/2023; <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [56] NICE, Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer, 2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/chapter/1-Recommendations>
- [57] MZSR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2023 – 28.2.2023, 12/2022, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202302>
- [58] NICE, Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer – Resource impact report, 06/2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/resources>

10. Apendix

10.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

10.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odbornej spoločnosti

Liečivo atezolizumab (liek Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC):

- Indikácia A: adjuvantná liečba NSCLC po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny
- Indikácia B: liečba prvej línie metastatického NSCLC
- Indikácia C: liečba lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii

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

O Vás

Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	■

Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Vyjadrenie ku konfliktu záujmov (spracované NIHO)	Odborník vo vyhlásení uviedol, že DR uhradil jeho náklady súvisiace s účasťou na medzinárodnej konferencii.
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Indikácia A: Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie IMpower010. Primárnym cieľom klinickej štúdie je DFS (disease free survival) a sekundárny cieľ je OS (celkové prežívanie). Indikácia B: Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie IMpower110. Cieľ klinickej štúdie OS (celkové prežívanie) publikovaný u pacientov s PDL1 nad 50% vrátane splnil očakávania, HR 0,59, čo znamená 41% zníženie rizika smrti. Indikácia C: Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie OAK, kde výsledky poukazujú na zlepšenie celkového prežívania nezávisle od PDL1 expresie atezolizumabu voči docetaxelu. 2. Indikácia A: Výsledky registračnej klinickej štúdie IMpower010 boli prezentované na WCLC (IASLC World Conference of Lung Cancer 2022). Interim analýza OS pre PDL1 high populáciu: HR: ■■■, čo znamená ■■■% zníženie rizika smrti u IIA-III A štádia ochorenia. Výsledky sú jedinečné a excelentné. Indikácia B: Klinicky významná odpoveď na liečbu imunoterapiou v prvej línii je dokázaná. Indikácia C: Klinicky významná odpoveď na liečbu v klinickej štúdii OAK poukazuje na predĺženie celkového prežívania bez ohľadu na PDL1 expresiu. Táto liečba by vyplnila segment pacientov, ktorí sú vhodní na tento typ liečby. 3. Indikácia A: Dáta z klinickej štúdie IMpower 010 poukazujú na jednoznačný benefit z adjuvantnej liečby atezolizumabom. Bezpečnostný profil lieku je veľmi dobrý, čo je tiež dôležitý parameter pri adjuvantnej liečbe. Indikácia B: Hodnotené liečivo má klinický prínos vzhľadom na možnosť výberu podľa jednotlivých požiadaviek u konkrétneho pacienta. Ak sú kategorizované dva lieky v rovnakej indikácii, pool pacientov zostáva nemenný, ale klinický onkológ má možnosť pacientovi liečbu „ušiť na mieru“, teda vybrať najvhodnejší liek. Indikácia C: Efekt imunoterapie nezávisle od expresie PDL1 je veľkou šancou pre pacientov, ktorí mali progresiu na liečbe chemoterapiou. V súčasnosti v SR

	<p>neexistuje možnosť žiadnej podobnej liečby hradenej zo zdravotného poistenia.</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. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indikácia A: Nemám k dispozícii dáta počtu operovaných pacientov v štádiu II-IIIa v celej SR, určite každoročné dáta, ktoré zbiera NCZI by mohli pomôcť. Samozrejme z celého počtu pacientov sa počet zúži na tých, ktorí spĺňajú kritériá pozitivity PDL1 nad 50% vrátane. Hrubý odhad 35-40 pacientov za rok. Indikácia B: Počty pacientov v celej SR nemám k dispozícii, ale nakoľko sa v tejto indikácii používa podobný liek, tieto počty pacientov zostávajú. Indikácia C: Počet pacientov bude v tomto segmente liečby postupne klesať, pretože budú mať pacienti možnosť liečby imunoterapiou v prvej línii. 2. Indikácia A: Pacienti vo všetkých skúmaných štádiách ochorenia IIA-IIIa mali benefit z liečby približne rovnako. Indikácia B: Nepoznám také podskupiny. Naopak imunoterapia je veľmi dobre tolerovaná. Indikácia C: Imunoterapia nie je vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Indikácia A: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách. Indikácia B: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách. Indikácia C: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 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 líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indikácia A: Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Indikácia B: Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Indikácia C: Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. 2. Indikácia A: Žiadne, jedná sa o adjuvantnú liečbu pacienta. Indikácia B: V klinickej praxi sa v danej indikácii na Slovensku používa pembrolizumab. Indikácia C: Žiadne, imunoterapia v druhej línii nie je kategorizovaná. 3. Indikácia A: Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines. Indikácia B: Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines Indikácia C: Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines.

	<p>4. Indikácia A: Po absolvovaní adjuvantnej liečby nasleduje observácia v kompletnej remisii. Indikácia B: Následná liečba po progresii na prvolíniovej imunoterapii je štandardná chemoterapia. Indikácia C: Po zlyhaní druhej línie liečby pokročilého a metastatického karcinómu pľúc veľmi záleží na výkonnostnom stave pacienta. Ďalšie liečby sú paliatívne, často monoterapie.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikácia A: Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne. Indikácia B: Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne. Indikácia C: Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Indikácia A: Doteraz neexistuje kategorizovaná alternatíva tejto adjuvantnej liečby. Indikácia B: V hodnotenej indikácii je v súčasnosti možnosť liečba pembrolizumabom. Indikácia C: Pacienti nemajú v súčasnosti prístup k imunoterapii v druhej línii.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Indikácia A: V dnešnej dobe, keď sa začína klásť dôraz na prevenciu onkologických ochorení, implementuje sa program preventívnych prehliadok na zachytenie pľúcneho karcinómu, bola by veľká škoda, keby sme nepostupovali v kontinuite dosiahnutia kompletnej remisie podaním adjuvantnej liečby aj s atezolizumabom. Takto dosiahneme vyšší počet kompletných remisí, veľa pacientov po ukončení liečby môže žiť plnohodnotný život. Vieme, že liečba pokročilého karcinómu pľúc je náročná a v metastatickom štádiu nevyliciteľná. Indikácia B: Implementácia hodnoteného liečiva prinesie možnosť výberu. Ak sú kategorizované dva lieky v rovnakej indikácii, pool pacientov zostáva nemenný, ale klinický onkológ má možnosť pacientovi liečbu „ušiť na mieru“, teda vybrať najvhodnejší liek. Obidva lieky atezolizumab a pembrolizumab sú v odporučeniach ESMO na rovnakej úrovni. Indikácia C: V ponímaní etických princípov je schválenie imunoterapie v druhej línii veľmi žiadúce, pretože sa v klinickej praxi stretávajú klinickí onkológovia s osudmi pacientov, ktorí si zakúpia liečbu a ukončujú ju predčasne pred nedostatok financií.</p>

<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Indikácia A: Kategorizovanú adjuvantnú liečbu s atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ.</p> <p>Indikácia B: Kategorizovanú liečbu atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ.</p> <p>Indikácia C: Kategorizovanú liečbu atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ. Pacient už mal prvú líniu liečby u svojho onkológa a preto aj následná liečba by mala byť poskytnutá.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indikácia A: Nie. • Indikácia B: Umožnenie výberu liečiva lekárom špecialistom sa rozšíria možnosti kvalitnej liečby. • Indikácia C: Liečba v druhej línii atezolizumabom je chýbajúci článok v kontinuite komplexnej liečby.
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderná adjuvantná liečba s atezolizumabom je pilierom úspechu dosahovania kompletných remisií u tak náročne liečiteľného ochorenia, akým je karcinóm pľúc. Nevyužiť túto možnosť považujem za trestuhodné, nakoľko je celosvetová snaha dosiahnuť lepšie výsledky u tohto vysoko smrteľného ochorenia. • Preniesť liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe je cieľom každého klinického onkológa na Slovensku. • Atezolizumab v indikácii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii považujem za veľmi potrebný. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

10.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo atezolizumab (liek Teceniq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	■
Názov organizácie	Liga proti rakovine
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	Liga proti rakovine je občianske združenie, ktorého primárnym cieľom je POMÁHAŤ ONKOLOGICKÝM PACIENTOM, ICH RODINÁM I BLÍZKYM prostredníctvom konkrétnych psychosociálnych projektov.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Osobný rozhovor
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Zmena psychického stavu – bez vyhľadania psychologickej pomoci

<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Zmena vzájomných vzťahov – zväčšená obava o zdravie/ život Zvýšená pomoc zo strany partnerky</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Zlé dýchanie – návšteva pneumologa – následná návšteva onkologa (cca do 1 mesiaca)</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odber krvi, CT s kontrastom, výter z nosohltana, následne zahájená chemoterapia (5x 3dni v nemocnici, viackrát uskutočnená zmena chemoterapii) , následné rádioterapia (20x) 2. Aktuálne nepoberám žiadne lieky týkajúce sa priamo onkologického ochorenia 3. Počas liečby vypadávanie vlasov , arytmia srdca, únava , neustály zápal žíl počas/po chemoterapii

<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Zvýšená informovanosť od lekára a dostupnosť liečiva</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nemám vedomosť</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Otvorený/ priamy spôsob komunikácie , jednotná informácia o liekoch</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe</p>	<p>Nebránim sa modernému spôsobu liečby</p>

získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Správna informovanosť o možnosti využitia liečiva • Dostupnosť k danému lieku • Otvorená komunikácia s pacientom • Lekárka mi dala najavo, že som pre ňu rovnako dôležitý, ako ktorýkoľvek iný pacient (nie som len číslo v poradovníku) 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

10.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ATZ komunikovali prostredníctvom 4 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 3 e-mailové komunikácie. Tohto hodnotenia sa týkala 1 výzva a 1 e-mailová komunikácia. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. Počas hodnotenia boli hodnotené aj iné indikácie pre ATZ. V tejto časti sa venujeme iba komunikácii ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení.

Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia <i>Dátum poslania výzvy: 13.12.2022</i>	Odpoveď DR <i>Dátum odpovede: 08.01.2022</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Predloženie porovnania s relevantným komparátorom Pembrolizumab 25 mg/ml con inf, ktorý bol kategorizovaný k 1.1.2023	DR poskytol požadované porovnanie.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť prostredníctvom emailu číslo 2

Požadované doplnenia <i>Dátum poslania výzvy: 10.03.2023</i>	Odpoveď DR <i>Dátum odpovede: 17.03.2023</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Poskytnúť publikáciu Ondrušová, M a kol. Využívanie zdravotnej starostlivosti a nákladovost manažmentu pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Pharm-In 2019. Dostupné na: https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/vyuzivanie-zdravotnej-starostlivosti-a-nakladovost-manzmentu-pacientov-s-metastatickym-nemalobunkovym-karcinomom-pluc/ . Odôvodnenie: Daná publikácia bola podkladom pre výpočet nákladov na zdravotnú starostlivosť a podielu liečob v podaní k lieku Keytruda (16061), z ktorých údaje prevzal pre účely hodnotenia aj DR.	DR nepredložil požadované podklady z dôvodu, že nimi nedisponuje. DR avšak upozornil na aktualizáciu údajov v novej žiadosti o kategorizáciu Keytrudy, z ktorej čepal pôvodné hodnoty.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetliť, prečo v nastavení skvamóznej histológie parametrizácia „Gen-Gamma“ pri Gemcitabíne a Platíne v ukazovateli TTD generuje „Nedostupné“ výsledky parametrizácie.	DR vysvetlil, že pre niektoré nastavenia model nekonverguje, jedným z nekonvergujúcich nastavení sú aj uvedené nastavenia, preto ak je model nastavený na tieto parametre, v príslušných tabuľkách sa zobrazí chybové hlásenie "N/A".	Odpoveď akceptujeme.
V rámci analýzy dopadu na rozpočet poskytnúť aktualizované údaje o predpokladanej penetrácii trhu atezolizumabom v jednotlivých rokoch, ktoré zohľadňujú kategorizáciu liečiva pembrolizumab, s vysvetlením týchto údajov	DR predložil aktualizovaný odhad počtu nových pacientov liečených liekom Tecentriq po zohľadnení kategorizácie pembrolizumabu.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť prostredníctvom emailu číslo 3

Požadované doplnenia <i>Dátum poslania výzvy: 31.03.2023</i>	Odpoveď DR <i>Dátum odpovede: 12.04.2023</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Predložiť AIC/BIC hodnoty TOT a vizualizácie jednotlivých parametrizácií pre pembrolizumab..	DR predložil požadované parametrizácie a AIC/BIC hodnoty.	Odpoveď akceptujeme.