

Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny

Hodnotenie zdravotníckej technológie

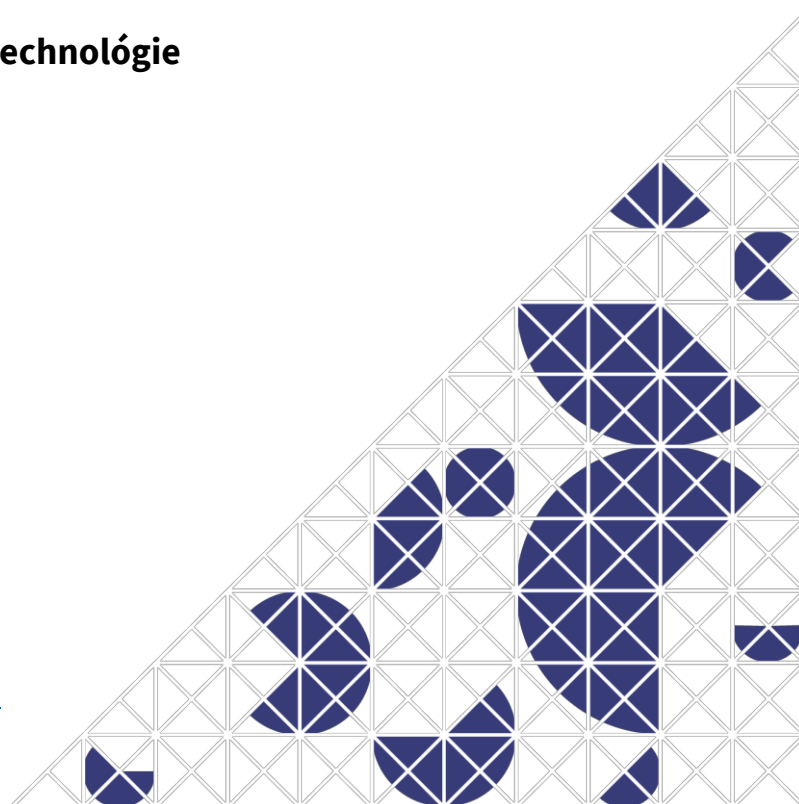
Číslo žiadosti:
26645

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: 26A/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	11
2.1. Výskumné podotázky.....	11
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	18
4. Hodnotenie klinického prínosu	21
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	21
4.2. Klinická účinnosť.....	22
4.3. Bezpečnosť.....	25
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	27
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	29
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	29
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	29
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	44
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	48
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	48
6.2. Základný scenár predložený DR	48
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	50
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	52
7.1. Etická analýza	52
7.2. Organizačné aspekty	53
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	54
7.4. Právne aspekty.....	54
8. Zdroje	57
9. Apendix	60
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	60
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	60
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	64
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	67
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	68

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.....	22
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie Impower010 v ukazovateli mortalita v predmetnej populácii.....	23
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie Impower010 v ukazovateli morbidita v predmetnej populácii.....	25
Tabuľka 6: Prehľad nežiaducich udalostí v štúdií Impower010 podľa závažnosti.....	26
Tabuľka 7: Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí v štúdií Impower010 podľa typu a závažnosti.....	26
Tabuľka 8: Charakteristiky populácie použité v modeli.....	32
Tabuľka 9: AIC a BIC hodnoty pre parametrizácie KM dáta ramien ATZ a BSC.....	34
Tabuľka 10: Modelovaný podiel pacientov bez príhod po 10 – 30 rokoch podľa zvolených parametrizácií.....	34
Tabuľka 11: Podiel pacientov v OS po 10 – 60 rokoch – KM dáta pre OS a modelované krivky OS podľa zvolených parametrizácií DFS krivky.....	36
Tabuľka 12: Podiel pacientov prechádzajúcich do stavov LR a 1L MR a pravdepodobnosť úmrtia v DFS.....	36
Tabuľka 13: Zastúpenie liečebných režimov v stave LR.....	37
Tabuľka 14: Zastúpenie liečebných režimov v stave 1L MR.....	38
Tabuľka 15: Pravdepodobnosť prechodu do ďalšieho stavu zo stavu 1L MR-liečba.....	38
Tabuľka 16: Hodnoty utilít pre zdravotné stavy.....	41
Tabuľka 17: Náklady na kontrolu zdravotného stavu v žiadosti Keytruda (ID 14082).....	43
Tabuľka 18: Náklady na kontrolu zdravotného stavu použité DR v základnom scenári.....	43
Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	44
Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO.....	46
Tabuľka 21: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	46
Tabuľka 22: Výpočet počtu incidentných pacientov v roku 2022 podľa DR.....	48
Tabuľka 23: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR.....	49
Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky.....	49
Tabuľka 25: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia.....	49
Tabuľka 26: Výpočet počtu incidentných pacientov v roku 2022 podľa DR.....	50
Tabuľka 27: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO.....	51
Tabuľka 28: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky.....	51
Tabuľka 29: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia.....	51

Obrázky

Obrázok 1: IMpower010 K-M krivka pre OS v populácii štádium IIA-IIIa, PD-L1 \geq 50%, bez mutácií ALK/EGFR (21.1.2021).....	24
Obrázok 2: IMpower010 K-M krivka pre OS v populácii štádium IIA-IIIa, PD-L1 \geq 50%, bez mutácií ALK/EGFR (18.4.2022).....	24
Obrázok 3: IMpower010 K-M krivka pre DFS v populácii štádium IIA-IIIa, PD-L1 \geq 50%, bez mutácií ALK/EGFR (21.1.2021).....	25
Obrázok 4: Schéma farmako-ekonomického modelu.....	30
Obrázok 5: Parametrizácie pred adjustáciou DFS ATZ s KM dátami pred adjustáciou.....	33
Obrázok 6: Parametrizácie pred adjustáciou pre DFS BSC s KM dátami.....	34
Obrázok 7: Vybrané parametrizácie a KM dáta DFS pre ATZ a BSC.....	36
Obrázok 8: Vybrané parametrizácie OS pre ATZ a BSC.....	40

Použité skratky

1L MR	Prvá línia metastatickej rekurencie
1L MR-BL	Prvá línia metastatickej rekurencie - bez liečby
2L MR	Druhá línia metastatickej rekurencie
2L MR-BL	Druhá línia metastatickej rekurencie - bez liečby
AE	adverse events - nežiaduce udalosti
AIC	Akaikého informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee on Cancer - Americký spoločný výbor pre rakovinu
ALK	Anaplastic lymphoma kinase - anaplastická lymfómová kináza
ALT	alanínaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
ATEZO	atezolizumab
BIC	Bayesovo informačné kritérium
BSC	best supportive care - najlepšia podporná starostlivosť
CADTH	Canadian agency for drugs and technologies in health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CHT	chemoterapia
CI	Confidence Interval - interval spoľahlivosti
ČR	Česká republika
CT	computed tomography - počítačová tomografia
DFS	disease free survival - prežívanie bez ochorenia
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
ERG	Evidence review group - Skupina skúmajúca dôkazy
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
HR	hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
i.v.	intravenózne podanie
ICUR	Incremental cost-utility ratio; inkrementálny podiel nákladov a prínosov
IO	indikačné obmedzenie
IQR	Interquartile range - medzikvartilové rozpätie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat - populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
K-M/KM	Kaplan-Meier
LR	Lokoregionálna rekurencia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NSCLC	non small cell lung carcinoma - nemalobunkový karcinóm pľúc
NU	nežiaduce udalosti
OS	Overall survival - celkové prežívanie
PD-L1	programmed cell death protein 1 ligand - ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1
PET	pozitronová emisná tomografia
PS	performance status - výkonnostný stav
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite

RCTs	randomizované kontrolované štúdie
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv - český 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
TTOT	time-to-off-treatment, čas do ukončenia liečby
UICC	Union for International Cancer Control - Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Tecentriq** v indikácii liečba pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s vysokým rizikom recidívy v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny pre pacientov s PD-L1 \geq 50, bez mutácií EGFR/ALK. Navrhovaná úhrada **3 890,77 €** za balenie je nákladovo efektívna v zmysle §7 zákona 363/2011 Z.z..
- **Pri požadovanej úhrade je však prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené.** Odporúčame preto požadovať od držiteľa registrácie (DR) zľavu aspoň vo výške ■■■ z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva najmä zo spôsobu, akým DR odhadoval dlhodobý prínos liečiva v ekonomickej analýze.

Odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť do troch rokov.

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. Liečbou prvej voľby NSCLC je kuratívna resekcia s cieľom kompletného odstránenia nádoru. Takáto operácia je však z dôvodu komorbidít a neskorého záchytu ochorenia možná iba u okolo 15% pacientov. Pacienti uvádzajú, že ochorenie má dopad na ich psychické prežívanie, ako aj na vzťahy s blízkymi.
- Klinický odborník by privítal kategorizáciu Tecentriqu v indikácii adjuvantnej liečby NSCLC, keďže v súčasnosti nie je v danej línii dostupná žiadna aktívna liečba. Na základe klinických výsledkov predpokladá prínos vo vyššom počte pacientov v remisii, a teda menší počet pacientov v zložitejších metastatických štádiách.
- **NIHO odporúča prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť do troch rokov, keďže sú v súčasnosti založené na výrazne nezrelých dátach.** V analýze nákladovej efektívnosti je v súčasnosti dlhodobý prínos v celkovom prežívaní (OS) modelovaný najmä z nezrelých dát o prežívaní bez ochorenia (DFS). Použitie DFS pre zastúpenie OS podľa odborníkov nie je klinicky dostatočne opodstatnené. Kvôli nedostatočným dátam z klinickej štúdie DR v modeli nákladovej efektívnosti použil viaceró predpokladov, ktoré sú spojené s výraznou neistotou. Z týchto dôvodov v Anglicku nie je liek riadne kategorizovaný, ale hradený zo schémy Cancer Drug Fund, kým nebudú k dispozícii zrelšie dáta. HTA inštitúcia HAS neodporučila liečivo kvôli výraznej neistote v klinickom prínose, inštitúcia IQWiG rovnako neidentifikovala dostatočný klinický prínos. Nové dáta o DFS majú byť dostupné v roku 2023 / 2024.
- 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 štúdiu IMpower010 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 atezolizumabom (ATZ) v porovnaní s podpornou starostlivosťou bez aktívnej liečby (BSC) preukázala v klinickej štúdiu IMpower010 v ukazovateli mortalita štatisticky významné prínosy, avšak dáta sú nezrelé. Liečba ATZ preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidity, rovnako na základe nezrelých dát. Kvalita života v štúdiu nebola**

sledovaná. Bezpečnostný profil liečby ATZ bol v porovnaní s BSC zhoršený, avšak podľa EMA v predmetnej indikácii prevažujú prínosy nad rizikami.

- **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v mortalite.** Pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality (OS HR = 0,39 (CI: 0,18 – 0,82) pri mediáne sledovania 32 mesiacov, resp. HR = 0,42 (CI: 0,23 – 0,78) pri mediáne sledovania 45 mesiacov). Pri mediáne sledovania 45 mesiacov bola miera 3-ročného prežívania v ramene ATZ 89 % a v ramene BSC 78 %. Dáta o OS sú tak značne nezrelé, čo však v prípade adjuvantnej liečby možno považovať za očakávateľné.
 - **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v preživaní bez ochorenia (DFS)** (DFS HR = 0,49 (CI: 0,29 – 0,81) pri mediáne sledovania 32 mesiacov). Pri mediáne sledovania 32 mesiacov bola miera 3-ročného DFS v ramene ATZ 75 % a v ramene BSC 50 %. DFS dáta sú stále nezrelé. Dáta z novšieho sledovania neboli v čase hodnotenia k dispozícii.
 - **Kvalita života nebola v klinickej štúdii sledovaná.**
 - **Bezpečnostný profil ATZ bol v porovnaní s BSC zhoršený, avšak podľa EMA v predmetnej indikácii prevažujú prínosy nad rizikami.** Výskyt nežiaducich udalostí (NU) aj závažných NU bol vo všeobecnosti porovnateľný s doterajším bezpečnostným profilom anti PD 1/PD-L1 látok. Bol však pozorovaný zvýšený výskyt imunitne podmienených NU a zvýšené predčasné ukončenie liečby z dôvodu NU v porovnaní s inými klinickými štúdiami s ATZ.
 - Výsledky sú spojené s neistotou, nakoľko predmetná populácia tvorila len 20,8 % z populácie, ktorú bol úmysel liečiť (ITT) a nebola vopred definovaná skupinou pre primárne a sekundárne ukazovatele štúdie (status ALK a EGFR bol stanovený len u 60% účastníkov).
- **V NIHO nastavení liečivo ATZ pri požadovanej výške úhrady 3 890,77 eur spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol ATZ voči BSC ICUR na úrovni ■■■ eur / QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia ATZ dosahuje ICUR voči BSC vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. ATZ dosahuje klinický prínos voči komparátoru BSC ■■■ QALY. Tecentriq pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu odhadu prínosu na základe nezrelých dát zo klinickej štúdie, generovania dlhodobého prínosu zo stavu DFS namiesto OS, či modelovania dát na základe zjednodušených predpokladov a zdrojov mimo hlavnej klinickej štúdie. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

- **Pre indikáciu v tomto hodnotení (adjuvantná liečba) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq, resp. hrubý / čistý dopad na rozpočet v tretí rok vo výške ■■■ eur v prípade, ak by bola zachovaná úhrada požadovaná DR (3 890,77 eur), ktorá je zároveň nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.** Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (úhrada ■■■ eur za balenie) bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq, resp. hrubý aj čistý dopad na rozpočet v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur. 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. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritéria 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 NSCLC po kompletnej resekcii nádoru. • 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 adjuvantnú liečbu po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek, a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) 5.1 pre výberové kritéria). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy (podľa kapitoly 5.1. SPC lieku Tecentriq), u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo pozitivitou ALK. • Terapeutická indikácia odzrkadľuje populáciu pacientov so štádiom II – IIIA podľa systému pre kritéria k určeniu štádia (7. vydanie). • Liečba je hradená maximálne 16 cyklov, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k 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 reaktívacie proti nádorovej 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 (SPC) jeden rok, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku neprijateľnej toxicity. Liečba trvajúca dlhšie ako 1 rok nebola skúmaná. • Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) maximálne 16 cyklov (48 týždňov), pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku nevládnuteľnej toxicity. • MeSH: atezolizumab
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • BSC – najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care) <p>MeSH: Standard of Care</p>

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

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

Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.</p> <p>Morbidita DFS (z angl. disease free survival) je prežívanie pacientov bez ochorenia definované ako čas od randomizácie do prvej rekurencie NSCLC, výskytu nového NSCLC alebo do smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. 3-ročná miera DFS je percento pacientov bez ochorenia po troch rokoch od randomizácie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • survival; prežívanie bez ochorenia)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

1.2. 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 atezolizumab?

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 pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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, IQWiG⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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, CADT H⁶).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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?

- 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?

³ National Institute for Health and Care Excellence

⁴ Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

⁶ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

- 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 15.12.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované dvomi hodnotiteľmi (FT, LG) a kontrolované ďalšími dvomi (MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie IMpower010 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 hodnotenia⁷.

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.

⁷ Odborníkov uvádzame vždy v mužskom rode, aby sme zachovali ich anonymizáciu.

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní 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 Tecentriq v adjuvantnej liečbe sú to informácie, podľa ktorých by DR získal informáciu o reálnej výške úhrady lieku Keytruda.
- Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime 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 primárnych 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, nervovo-svalové, kostrové, srdcovocievne, hematologické a ektopická produkcia hormónov – pri NSCLC je menej častá) [1, 2].

Zhubné nádory pľúc boli v roku 2019 (posledný rok neskreslený ochorením 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].

Pacient oslovený LPR uvádza, že uňho došlo k zmene psychického stavu. Ochorenie má tiež dopad na vzťahy s blízkymi, najmä kvôli zväčšenej obave o zdravie/život. Ochorenie si vyžaduje zvýšenú pomoc blízkej osoby.

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, 7]:**

- vykonať bronchoskopické vyšetrenie za účelom získania vzorky pre histologické a cytologické vyšetrenie
- stanovenie EGFR a ALK statusu
- stanovenie expresie PD-L1 po resekcii.

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

- Počítačová 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 [8]. V súčasnosti je aktuálna 8. verzia TNM klasifikácie publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) [9] a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC) [10]. Jednotlivé štádiá sú zjednodušene popísané v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 2).

Oslovený klinický odborník uviedol, že ochorenie je diagnostikované biopsiou bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii.

Pacient oslovený LPR uviedol, že kvôli zlému dýchaniu navštívil pneumológa a následne onkológa (do 1 mesiaca).

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

Zdroj: [8, 11]

Liečba pacienta (A0025)

Liečbou prvej voľby NSCLC je kuratívna resekcia s cieľom kompletného odstránenia nádoru. Operabilita je však z dôvodu komorbidít a neskorého záchytu ochorenia nízka, iba okolo 15% [1].

Pred chirurgickou liečbou je podľa ESMO potrebné posúdenie srdcových a pľúcnych funkcií, odhad pooperačnej funkcie pľúc a zváženie komorbidít [6].

Odporúčania ESMO pre adjuvantnú liečbu [7]:

- Adjuvantná chemoterapia má byť ponúknutá pacientom po resekcii NSCLC štádia TNM IIB a III a môže byť zvážená pri štádiu IIA.
- Pre adjuvantnú chemoterapiu sa odporúčajú dvojkombinácie obsahujúce cisplatínu v dávke 300 mg/m²
- Ak nie je dostupná cisplatína, môže byť nahradená karboplatinou
- Najčastejším druhým liečivom v kombinácii je vinorelbín, prípustné sú aj gemcitabín, docetaxel a pemetrexed
- Osimertinib je indikovaný pre adjuvantnú liečbu po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s NSCLC štádia IB-IIIa, ktorých nádory vykazujú delécie exónu 19 alebo substitučné mutácie exónu 21 (L858R) EGFR
- Inhibítory imunitných kontrolných bodov (vrátane ATZ) nie sú zatiaľ súčasťou odporúčaní pre adjuvantnú liečbu. Odporúčanie ESMO bolo naposledy aktualizované pred registráciou ATZ pre adjuvantnú liečbu Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA)
- Pooperačná rádioterapia po kompletnej resekcii NSCLC štádia TNM I až IIIa sa neodporúča

Podľa ESMO stupnice veľkosti klinického prínosu (z angl. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) má ATZ skóre A – najvyššie pre kuratívnu liečbu v indikácii adjuvantná liečba po resekcii a CHT na báze platiny pre dospelých pacientov s NSCLC štádia II až IIIa, ktorých nádory majú expresiu PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buniek [12].

Odporúčania americkej Národnej komplexnej onkologickej siete (z angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) pre systémovú adjuvantnú liečbu [13]:

- Osimertinib v dávke 80 mg denne pre pacientov po kompletnej resekcii NSCLC štádia TNM IB–IIIA, s deléciou exónu 19 (L858R) EGFR, ktorý užívali predchádzajúcu adjuvantnú CHT alebo nie sú vhodní pre CHT na báze platiny
- ATZ 840 mg každé dva týždne alebo 1200 mg každé tri týždne alebo 1680 mg každé štyri týždne najviac 1 rok, pre pacientov po kompletnej resekcii NSCLC štádia TNM IIB–IIIA alebo vysokorizikových pacientov štádia IIA, s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$, ktorí užívali predchádzajúcu adjuvantnú CHT.

Oslovený odborník uvádza, že v liečbe sa v súčasnosti nepoužívajú žiadne intervencie, jedná sa o adjuvantnú liečbu pacienta. Po absolvovaní adjuvantnej liečby nasleduje observácia v kompletnej remisii. Zároveň uviedol, že neexistujú slovenské štandardy, ale nakoľko je SR členom EU, odborníci sa riadia podľa ESMO guidelines.

Pacient oslovený LPR uviedol, že v rámci kontrol dochádzalo k odberu krvi, CT s kontrastom, výteru z nosohltana, po čom bola následne zahájená chemoterapia (5-krát 3 dni v nemocnici, viackrát uskutočnená zmena chemoterapie), následné rádioterapia (20-krát). Aktuálne pacient nepoberá žiadne lieky týkajúce sa priamo onkologického ochorenia. Počas liečby znášal následky chemoterapie, ako vypadávanie vlasov, arytmia srdca, únava, neustály zápal žíl (počas/po chemoterapii).

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) [14]

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 lieku 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 adjuvantnom podávaní na 1200 mg každé 3 týždne. Dĺžka podávania je podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) jeden rok, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku neprijateľnej toxicity. Liečba trvajúca dlhšie ako 1 rok nebola skúmaná. Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) maximálne 16 cyklov (48 týždňov), pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku nezávládnuteľnej toxicity.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [15]

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 indikácie⁸:

- 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 deznáciu.

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, 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 cielej 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 cielej 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.

⁸ 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.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [16]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy (podľa kapitoly 5.1. SPC lieku Tecentriq), u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek (z angl. tumour cells, TC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo pozitivitou ALK.

Terapeutická indikácia odzrkadľuje populáciu pacientov so štádiom II – IIIA podľa systému pre kritéria k určeniu štádia (7. vydanie).

Liečba je hradená maximálne 16 cyklov, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k 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) [16]

BSC – najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care). Podľa DR na Slovensku v súčasnosti nie je v indikácii adjuvantnej liečby NSCLC po chemoterapii na báze platiny hradená žiadna aktívna liečba a preto je relevantným komparátorom BSC, teda stratégia bez aktívnej liečby ochorenia.

Stanovisko NIHO:

BSC považujeme za relevantný komparátor.

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 zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). DR žiada o zaradenie lieku do ZKL a úradné určenie ceny lieku. DR uvádza vo farmako-ekonomickom rozbere lieku (FER) európsku referenčnú cenu 3327,96 eur a maximálnu cenu vo verejnej lekární 3890,77 eur, čo je v súlade s európskou referenčnou cenou [16].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike (ČR):

- Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve (z angl. National Institute for Health Care and Excellence, NICE) v 09/2022 neodporučil rutinné uhrádzanie lieku Tecentriq v adjuvantnom režime. NICE vydal odporúčanie uhrádzať Tecentriq v indikácii adjuvantná liečba NSCLC cez tzv. „Cancer Drugs Fund“ za podmienok dohodnutých s DR. Pre rutinné uhrádzanie lieku NICE predpokladá zozbieranie dôkazov na odstránenie neistôt [17].
- V ČR je v predmetnej indikácii Tecentriq hradený. Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) vydal pozitívne stanovisko 26.1.2023 [18].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [16]

DR predpokladá na základe klinickej štúdie IMpower010 (NCT02486718) významné predĺženie prežívania bez ochorenia (z angl. disease free survival, DFS) u pacientov s adjuvantnou imunoterapiou (ATZ) podávanou po CHT v porovnaní s BSC u pacientov s NSCLC štádia II-IIIa po kompletnej resekcii s vysokým rizikom recidívy nádoru a expresiou PD-L1 \geq 50 %, bez EGFR/ALK mutácií.

Klinický odborník oslovený NIHO uviedol, že dáta z klinickej štúdie IMpower010 poukazujú na jednoznačný benefit z adjuvantnej liečby ATZ. Bezpečnostný profil lieku je veľmi dobrý, čo je tiež dôležitý parameter pri adjuvantnej liečbe.

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 po kompletnej resekcii NSCLC štádia IIA – IIIA (7.vydanie TNM) a po chemoterapii na báze platiny s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$, bez ALK a EGFR mutácií predstavuje na základe randomizovanej kontrolovanej štúdie IMpower010 **klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy v porovnaní s BSC**. Súčasne sú však výsledky spojené s neistotou, nakoľko predmetná populácia tvorila len 20,8 % z populácie, ktorú bol úmysel liečiť (ITT) a nebola vopred definovaná skupinou pre primárne a sekundárne ukazovatele štúdie (status ALK a EGFR bol stanovený len u 60% účastníkov). Ďalšia neistota je spojená s nezrelosťou dát pri ukazovateľoch mortality aj morbidity.

Liečba ATZ v porovnaní s podpornou starostlivosťou bez aktívnej liečby (BSC) preukázala v klinickej štúdii IMpower010 v ukazovateli mortalita štatisticky významné prínosy, avšak dáta sú nezrelé. Liečba ATZ preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidity, rovnako však na základe nezrelých dát. Kvalita života v štúdii nebola sledovaná. Bezpečnostný profil liečby ATZ bol v porovnaní s BSC zhoršený, avšak podľa EMA v predmetnej indikácii prevažujú prínosy nad rizikami.

- **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v mortalite.** Pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality (OS HR = 0,39 (CI: 0,18 – 0,82) pri mediáne sledovania 32 mesiacov, resp. HR = 0,42 (CI: 0,23 – 0,78) pri mediáne sledovania 45 mesiacov). Pri mediáne sledovania 45 mesiacov bola miera 3-ročného prežitia v ramene ATZ 89 % a v ramene BSC 78 %. Dáta o OS sú tak značne nezrelé, čo však v prípade adjuvantnej liečby možno považovať za očakávateľné.
- **Liečba ATZ preukázala štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez ochorenia (DFS).** (DFS HR = 0,49 (CI: 0,29 – 0,81) pri mediáne sledovania 32 mesiacov). Pri mediáne sledovania 32 mesiacov bola miera 3-ročného DFS v ramene ATZ 75 % a v ramene BSC 50 %. Dáta o DFS sú tak stále nezrelé. Dáta z novšieho sledovania neboli v čase hodnotenia k dispozícii.
- **Kvalita života nebola v klinickej štúdii sledovaná.**

Bezpečnostný profil ATZ bol v porovnaní s BSC zhoršený, avšak podľa EMA v predmetnej indikácii prevažujú prínosy nad rizikami. Výskyt nežiaducich udalostí aj závažných nežiaducich udalostí bol vo všeobecnosti porovnateľný s doterajším bezpečnostným profilom anti PD 1/PD-L1 látok. Bol však pozorovaný

zvýšený výskyt imunitne podmienených nežiaducich udalostí a zvýšené predčasné ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí v porovnaní s inými klinickými štúdiami s ATZ. V predmetnej populácii podľa EMA prínosy prevažujú nad rizikami.

V klinickej štúdii boli zahrnutí len pacienti s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG..

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

DFS (z angl. disease free survival) je prežívanie pacientov bez ochorenia definované ako čas od randomizácie do prvej rekurencie NSCLC, výskytu nového NSCLC alebo do smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. **3-ročná miera DFS** je percento pacientov bez ochorenia po troch rokoch od randomizácie.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s NSCLC po kompletnej resekcii a po CHT na báze platiny, u ktorých bol podávaný ATZ a komparátorom bol BSC. Prehľad relevantných štúdií je v tabuľke nižšie (viď *Tabuľka 3*). DR vo FER dokazuje účinnosť ATZ pomocou štúdie IMpower010 [16].

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02486718	IMpower010	ATZ	BSC	1280	prebieha, predpoklad ukončenia 12/2027

Zdroj: [19, 20]

Popis klinickej štúdie IMpower010 [19, 20]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia IMpower010 je otvorená multicentrická štúdia fázy 3 s dvoma ramenami, jedno s intervenciou (ATZ) a druhé s komparátorom (BSC). Z 1280 účastníkov štúdie po resekcii NSCLC štádia IB – IIIA (7. vydanie TNM) bola 1269 podávaná CHT na báze platiny v dĺžke 1-4 cyklov (medián bol 4). Po CHT bolo 1005 pacientov vhodných na liečbu ATZ (populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť – z angl. Intention to treat, ITT) náhodne rozdelených (randomizovaných) medzi obe ramená štúdie. Účastníkom v intervenčnom ramene bol podávaný ATZ i.v. 1200 mg každé 3 týždne (jeden cyklus) v dĺžke 16 cyklov. Účastníci v ramene s komparátorom dostávali iba najlepšiu podpornú liečbu a pravidelne podstúpili kontrolné CT a röntgenové vyšetrenie. Prechod medzi ramenami (cross-over) nebol povolený.

Predmetná štúdia je sponzorovaná spoločnosťou F. Hoffmann-La Roche.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do štúdie boli **zaradení** dospelí pacienti s NSCLC štádia IB-IIIa (7. vydanie TNM)(T2-3 N0; T1-3 N1; T1-3 N2; T4 N0-1), s výkonnostným stavom (z angl. performance status, PS) 0-1, podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Pacienti museli byť primerane zotavení po kompletnej resekcii vykonanej 28-84 dní pred zaradením a vhodní na podávanie CHT na báze platiny.

Zo štúdie boli **vyradení** pacienti trpiaci ochorením alebo stavom ovplyvňujúcim schopnosť porozumenia a spolupráce na postupoch štúdie, tehotné a dojčiace ženy a pacienti s poruchou sluchu. 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 liečení CHT, rádioterapiou a hormonálnou onkologickou liečbou v posledných 5 rokoch a predtým liečení imunoterapiou.

Pre randomizáciu nevhodní boli pacienti s akútnou infekciou a liečení vybranými liečivami v období pred randomizáciou.

Opis populácie štúdie.

Mediánový vek účastníkov štúdie v populácii ITT bol 62 rokov (26-84 rokov) [23] (medzikvartilové rozpätie (z angl. interquartile range, IQR 56-68). Zastúpenie žien bolo 33,2 %. Účastníci boli stratifikovaní na základe pohlavia, histológie, štádia NSCLC a PD-L1 expresie.

Populácia podľa PICO, ktorá je predmetom tohto hodnotenia (štádium IIA – IIIA, PD-L1 \geq 50%, bez mutácií ALK a EGFR (ďalej len predmetná populácia)) nebola v štúdiu vopred definovaná a stratifikovaná skupinou. Tvorilo ju 209 účastníkov (106 s ATZ a 103 s BSC), čo predstavuje 20,8% z ITT.

4.2.3. Výsledky ATZ v porovnaní s BSC

Mortalita (D0001) [16, 21]

V predmetnej populácii bolo pozorované zlepšenie OS pacientov s ATZ v porovnaní s BSC za základe nezrelých údajov zo štúdie Impower010. DR predložil údaje o OS z predbežnej analýzy vykonanej v 01/2021 s mediánom sledovania 32,2 mesiaca (IQR 27,5 – 38,4). Kaplan-Meierovu (K-M) krivku pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (viď Obrázok 1). Hazard ratio (HR) = 0,39 (interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI) 0,18 – 0,82, p = 0,01) pre OS ATZ vs. BSC, medián OS nebol dosiahnutý. DR predložil aj aktualizáciu údajov o OS z 04/2022 s mediánom sledovania v dĺžke 45,3 mesiacov. K-M krivku pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (viď Obrázok 2). HR = 0,42 (CI 0,23 – 0,78) pre OS ATZ vs. BSC, medián OS nebol dosiahnutý. Pri mediáne sledovania 45,3 mesiaca bola miera 3-ročného prežívania v ramene ATZ 89,1 % a v ramene BSC 77,5 %. Výsledky z novšieho sledovania sú zverejnené v žiadosti DR v ČR [22]. Výsledky pre predmetnú populáciu uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 4).

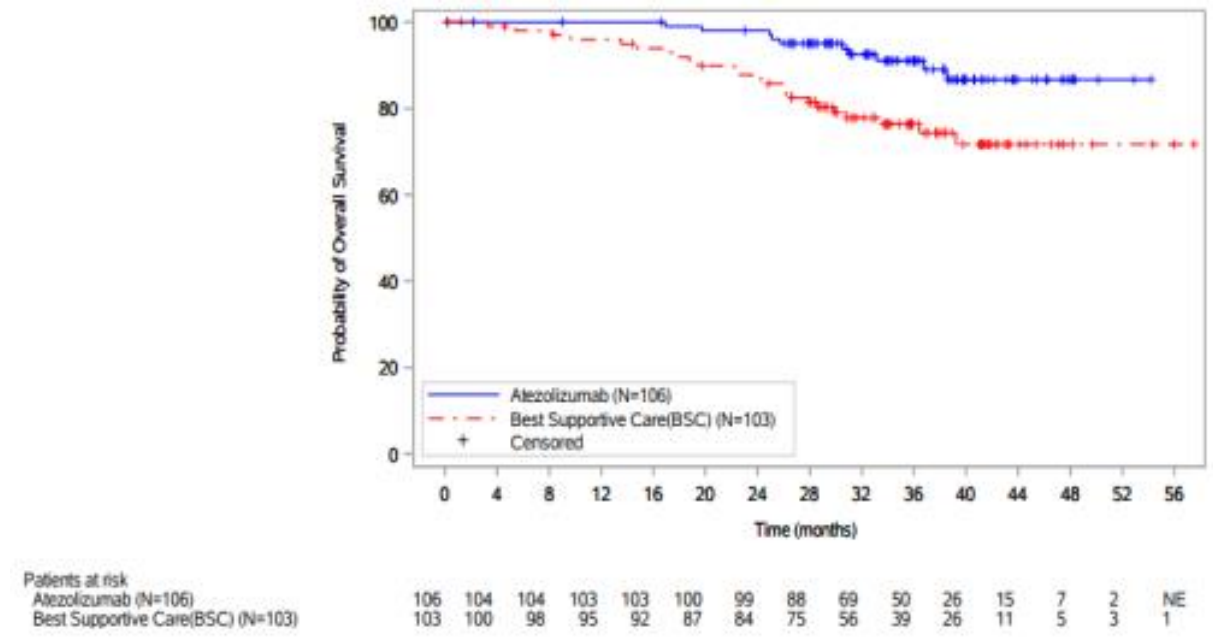
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie Impower010 v ukazovateli mortalita v predmetnej populácii.

	ATZ (n=106)	BSC (n=103)	ATZ (n=106)	BSC (n=103)
čas analýzy*	32,2 mesiaca		45,3 mesiaca	
OS HR (CI; p)	0,39 (0,18 - 0,82; p = 0,01)		0,42 (0,23-0,78)	
počet udalostí	10 (9,4%)	24 (23,3%)	15 (14,2%)	30 (29,1%)
pacienti bez udalosti	96 (90,6%)	79 (76,7%)		

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [16, 21, 22]

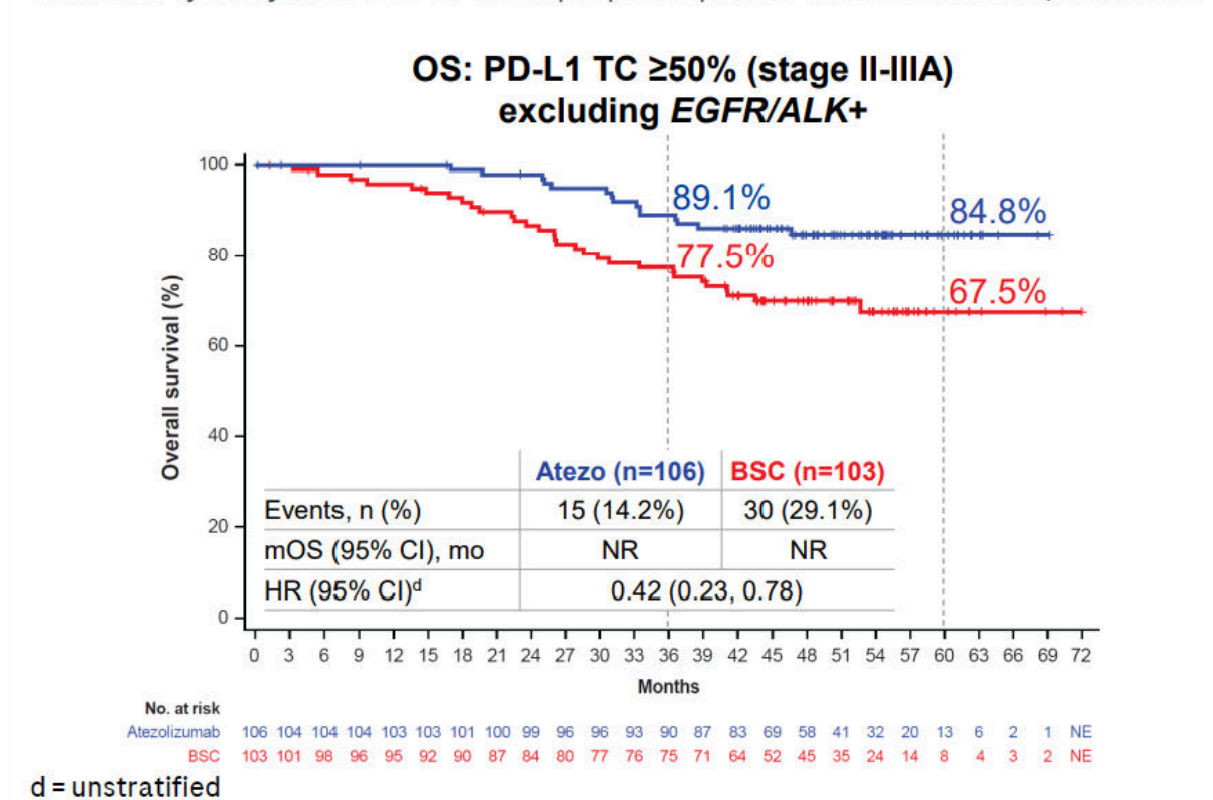
Obrázok 1: IMpower010 K-M krivka pre OS v populácii štádium IIA-IIIa, PD-L1≥50%, bez mutácií ALK/EGFR (21.1.2021)



Zdroj: [16, 21]

Obrázok 2: IMpower010 K-M krivka pre OS v populácii štádium IIA-IIIa, PD-L1≥50%, bez mutácií ALK/EGFR (18.4.2022)

Obrázok 7: Výsledky IA OS DCO 18.4.2022 pro podskupinu PD-L1 ≥ 50 % bez EGFR/ALK mutacií



Zdroj: [22]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [16, 21]

V predmetnej populácii bolo pozorované zlepšenie DFS pacientov s ATZ v porovnaní s BSC za základe nezrelých údajov zo štúdie Impower010. DR predložil údaje o DFS z predbežnej analýzy vykonanej v 01/2021 s mediánom sledovania 32,2 mesiaca (IQR 27,5 – 38,4). K-M krivku pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (viď Obrázok

3). HR = 0,49 (CI 0,29 – 0,81, p = 0,0045) pre DFS ATZ vs. BSC, medián DFS v ramene BSC bol 37,3 mesiaca a v ramene ATZ nebol dosiahnutý. Rozdiel v 3-ročnej miere DFS ATZ vs. BSC bol 24,65%. Výsledky pre predmetnú populáciu uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 5).

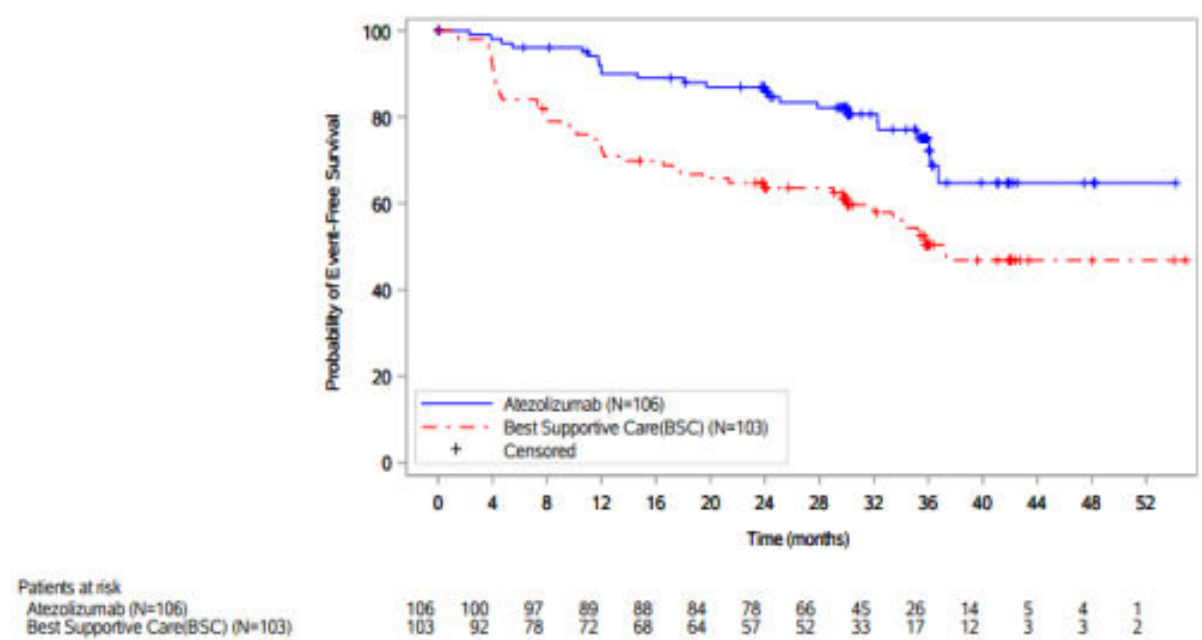
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie Impower010 v ukazovateli morbidita v predmetnej populácii.

	ATZ (n=106)	BSC (n=103)
čas analýzy*	32,2 mesiaca	
DFS HR (CI; p)	0,49 (0,29 - 0,81; p = 0,0045)	
medián DFS	XX	37,3 mesiaca (CI 30,1 - XX)
3-ročná miera DFS	75,08% (65,36-84,81)	50,43% (39,22-61,65)
počet udalostí	24 (22,6%)	45 (43,7%)
pacienti bez udalosti	82 (77,4%)	58 (56,3%)

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [16, 21]

Obrázok 3: Impower010 K-M krivka pre DFS v populácii štádium IIA-IIIa, PD-L1≥50%, bez mutácií ALK/EGFR (21.1.2021)



Zdroj: [16]

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. Zahrnuté klinické štúdie [20]

Bezpečnosť ATZ v porovnaní s BSC bola hodnotená na základe klinickej štúdie Impower010, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov z ramena s ATZ, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (n=495) a všetkých pacientov z ramena BSC (n=495); spolu 990 pacientov (98,5% ITT). Medián dĺžky liečby v ramene s ATZ bol 16 cyklov (IQR 7-16).

4.3.3. Výsledky ATZ v porovnaní s BSC

Komparatívna bezpečnosť (C0008)[20]

V ramene ATZ dokončilo kompletnú liečbu (16 cyklov) 323 pacientov (65%).

Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) v ramene ATZ sa vyskytli u 459 pacientov (93%) a v ramene BSC u 350 pacientov (71%). Prehľad AE v jednotlivých ramenách štúdie je zobrazený v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 6, Tabuľka 7). V 142 prípadoch (29%) viedli AE k prerušeniu liečby ATZ a v 90 prípadoch (18%) k predčasnemu ukončeniu liečby ATZ. Najčastejšie predčasné ukončenie bolo z dôvodu pneumónie, hypotyreózy a zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy (AST).

AE vyhodnotené ako súvisiace s liečbou ATZ sa vyskytli u 335 pacientov (68%). Závažné AE spojené z liečbou ATZ sa vyskytli u 37 pacientov (7%). AE stupňa 5 spojené s liečbou ATZ sa vyskytli u 4 pacientov (myokarditída, intersticiálna pľúcna choroba, syndróm multiorgánového zlyhania, akútna myeloidná leukémia).

Tabuľka 6: Prehľad nežiaducich udalostí v štúdiu Impower010 podľa závažnosti

	ATZ (n = 495)	BSC (n = 495)
Akékoľvek AE	459 (93%)	350 (71%)
AE stupeň 3-4	108 (22%)	57 (12%)
Závažné AE	87 (18%)	42 (8%)
AE stupeň 5	8 (2%)	3 (1%)
AE vedúce k prerušeniu liečby ATZ	142 (29%)	-
AE vedúce k predčasnemu ukončeniu liečby ATZ	90 (18%)	-
Imunitným systémom sprostredkované AE		
Akékoľvek AE	256 (52%)	47 (9%)
AE stupeň 3-4	39 (8%)	3 (1%)
AE vyžadujúce systémové podanie kortikoidov	60 (12%)	4 (1%)
AE vedúce k predčasnemu ukončeniu liečby	52 (11%)	0

Zdroj: [20]

Tabuľka 7: Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí v štúdiu Impower010 podľa typu a závažnosti

	ATZ (n = 495)			BSC (n = 495)		
	akékoľvek	stupeň 3-4	stupeň 5	akékoľvek	stupeň 3-4	stupeň 5
akékoľvek AE	459 (93%)	108 (22%)	8 (2%)	350 (71%)	57 (12%)	3 (1%)
Kašeľ	66 (13%)	0	0	46 (9%)	0	0
Horúčka	65 (13%)	4 (1%)	0	11 (2%)	1 (<1%)	0
hypotyreóza	55 (11%)	0	0	3 (1%)	0	0
zvýšená hladina ALT*	53 (11%)	8 (2%)	0	16 (3%)	1 (<1%)	0
zvýšená hladina AST	53 (11%)	7 (1%)	0	16 (3%)	0	0
artralgia	52 (11%)	2 (<1%)	0	26 (5%)	0	0
pruritus	51 (10%)	0	0	3 (1%)	0	0
nasofaryngitída	33 (7%)	0	0	3 (1%)	0	0

*alanínaminotransferáza (ALT)

Zdroj: [20]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [14]

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 zväziť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba ATZ v predmetnej populácii preukázala v klinickej štúdií klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy. Pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality (OS HR = 0,39 pri mediáne sledovania 32,2 mesiaca, resp. 0,42 pri mediáne sledovania 45,3 mesiaca) aj morbidity (DFS HR = 0,49 pri mediáne sledovania 32,2 mesiaca) v porovnaní s BSC. Pri mediáne sledovania 45,3 mesiaca bola miera 3-ročného prežívania v ramene ATZ 89,1 % a v ramene BSC 77,5 %. Pri mediáne sledovania 32,2 mesiaca bola miera 3-ročného DFS v ramene ATZ 75,08% a v ramene BSC 50,43 %. Výsledky mortality aj morbidity sú však stále nezrelé a spojené veľkou mierou neistoty.

V klinickej štúdií bol výskyt AE aj závažných AE významne vyšší v ramene ATZ oproti BSC. Podľa EMA boli pozorované AE vo všeobecnosti porovnateľné s doterajším bezpečnostným profilom anti PD-1/PD-L1 látok. Bol však pozorovaný zvýšený výskyt imunitne podmienených AE a zvýšené predčasné ukončenie liečby z dôvodu AE v porovnaní s inými klinickými štúdiami s ATZ. V predmetnej populácii podľa EMA prínosy prevažujú nad rizikami [21].

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu Impower010 považujeme za vhodnú pre preukázanie prínosu ATZ v porovnaní s BSC v predmetnej populácii. Kvalita dôkazu je potenciálne vysoká, štúdia však stále prebieha a dáta pre OS a DFS sú stále nezrelé.

NICE konštatoval vo všeobecnosti vysokú kvalitu dizajnu štúdie [23, s.360]. Štúdia mala otvorený dizajn, čo bolo podmienené charakterom intervencie (i.v. infúzia) a komparátora (bez infúzií). Zaslepená štúdia by musela obsahovať placebo, ktoré by predstavovalo i.v. infúzia fyziologického roztoku. Vystavenie pacientov podávaniu infúzie placebo každé tri týždne po dobu takmer jedného roka považoval DR za neetické [23, s.353]. Limitáciou štúdie bolo podľa NICE aj nezahrnutie zberu údajov o kvalite života súvisiacej so zdravím (z angl. Health related quality of life, HRQoL) [23, s.360].

EMA vo všeobecnosti uznala dizajn štúdie ako akceptovateľný. EMA akceptovala DFS ako primárny ukazovateľ s tým, že je potrebné aby sa prínos v DFS prejavil aj ako prínos v OS [21, s.78].

Externá validita

Predmetná populácia v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia, ktorá je plne v súlade s registráciou EMA je v porovnaní s populáciou ITT klinickej štúdie Impower010 užšia. Predmetná populácia tvorila len 20,8 % z populácie ITT a nebola vopred definovanou skupinou pre primárne a sekundárne ukazovatele štúdie. NICE hodnotil zúženie populácie ako správne s ohľadom na benefit pre pacientov v zmysle DFS [23 s.360]. Limitáciou je určenie ALK a EGFR statusu len u 60% účastníkov z ITT [21 s.]. Základné charakteristiky pacientov v ITT populácii boli vyvážené, v predmetnej populácii podľa SÚKLU podobné ako v ITT [24].

Súčasťou inklúzy kritérií štúdie bol aj PS pacientov 0-1 podľa ECOG čo nie je súčasťou navrhovaného IO. V štúdií je použité 7. vydanie TNM klasifikácie, v súčasnosti je platné 8. vydanie TNM klasifikácie čo môže vyvolávať nejasnosti. Presnejšie, do štúdie boli zaradení pacienti v štádiách: T2-3 N0; T1-3 N1; T1-3 N2 a T4 N0-1.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Štúdia Impower010 naďalej prebieha. Primárne ukončenie je naplánované k 1.12.2023 a finálne ukončenie k 17.12.2027 [19]. EMA očakáva postregistračné doplnenie finálnych dát DFS a sekundárnu analýzu OS v auguste 2024 [21 s.79].

Nebola identifikovaná žiadna iná dodatočná štúdia pre populáciu PICO s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO, doplnili sme ukazovateľ pre morbiditu – 3-ročná miera DFS. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení liečivo ATZ pri požadovanej výške úhrady 3 890,77 eur spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol ATZ voči BSC ICUR na úrovni ■■■ eur / QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia ATZ dosahuje ICUR voči ET vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. ATZ dosahuje klinický prínos voči komparátoru BSC (■■■ QALY). Tecentriq pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty, najmä z dôvodu odhadu prínosu na základe nezrelých dát z klinickej štúdie, generovania dlhodobého prínosu zo stavu DFS namiesto OS, či modelovania dát na základe zjednodušených predpokladov a zdrojov mimo hlavnej klinickej štúdie. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model, ktorý nezahŕňal liečivo pembrolizumab v následnej liečbe. V reakcii na výzvu č. 4 DR doplnil toto liečivo do modelu v ramene BSC. Model dodaný vo výzve považujeme za základný scenár.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý nazýva Markov model, avšak podľa NICE ide o de novo kohortový model [23, str. 370]. Dĺžka cyklu v modeli je 1 mesiac, hoci dĺžka cyklu v registračnej štúdii bola 3 týždne.

Model má päť stavov:

- Stav bez ochorenia (v angl. disease-free survival, DFS)
- Stav lokoregionálnej rekurencie (LR)
 - stav sa ďalej delí na stav s kuratívnu (LR-kuratívna) a stav s paliatívnu liečbou (LR-paliatívna)/bez liečby. DR v základnom scenári na základe prieskumu u klinických odborníkov predpokladal 0% zastúpenie v stave LR bez liečby.
- Stav prvej metastatickej rekurencie (1L MR)
 - Stav sa ďalej delí na stav s podávanou liečbou (1L MR-liečba) alebo bez liečby (1L MR – BL)

- Stav druhej metastatickej rekurencie (2L MR)
 - Stav sa ďalej delí na stav s podávanou (2L MR-liečba) alebo bez liečby (2L MR – BL)
- Smrť

Pacienti vstupujú do modelu v stave DFS, v ktorom užívajú ATZ (maximálne pod dobu 11 cyklov) alebo BSC. BSC v modeli nie je zastúpená žiadnym liečivom. Zo stavu DFS môžu pacienti ďalej pokračovať do niektorého zo stavov LR alebo 1L MR, do smrti alebo dôjde k ich vyliečeniu už v stave DFS. Prechody zo stavu DFS sú informované dátami zo štúdie IMpower010:

- do LR a 1LM (podľa extrapolovaných a adjustovaných KM dát DFS)
- do smrti (podľa % zomretých pacientov a všeobecnej mortality).

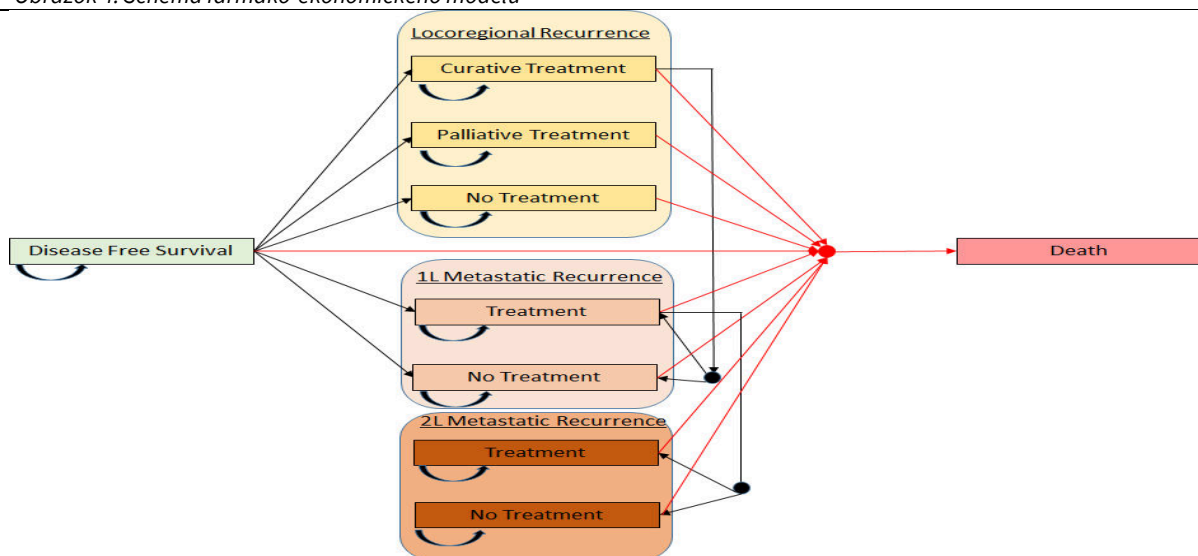
Podiel pacientov vstupujúcich do LR alebo 1LM vychádza zo štúdie IMpower010 a líši sa pre liečebné ramená. DR použil dáta o DFS a úmrtiach pri dĺžke sledovania 32,2 mesiacov. Vyliečenie je modelované ako predpokladaný podiel vyliečených pacientov do 5 rokov od začiatku liečby podľa literatúry. V prípade štúdie IMpower010 boli použité dáta za podskupinu PD-L1>50%, štádium II – IIIa, bez mutácie EGFR alebo ALK+. Viac v časti 5.2.3.

V následnej liečbe môžu pacienti prejsť zo stavu LR-kuratíva do stavu 1L MR a zo stavu 1L MR-liečba do stavu 2L MR. Pacienti v stavoch LR-paliatíva alebo 1L MR-BL môžu prejsť len do stavu smrť. Prechody medzi stavmi v následnej liečbe sú informované z externých zdrojov a prieskumom DR medzi slovenskými odborníkmi, keďže tieto stavy neboli sledované v štúdií IMpower010. Pravdepodobnosti prechodov boli získané z dát zo štúdií ATZ v následných líniiach alebo digitalizovaním KM dát iných štúdií a sú konštantné v čase.

Celkové prežívanie je definované súčtom preživších pacientov v jednotlivých stavoch. Viac v časti 5.2.4.

V stave 1L MR pacienti, ktorí užívali BSC v stave DFS, dostávajú inú skladbu liečby, než pacienti z ramena ATZ. Keďže na Slovensku bolo v 1L MR už kategorizované liečivo pembrolizumab, DR ho vo výzve NIHO č. 4 zahrnul do modelu v ramene BSC. Pembrolizumab je rovnako ako ATZ druh imunoterapie. Podľa DR opakovaná liečba imunoterapiou je široko diskutovaná a zatiaľ nie je jasné, či sa môže používať sekvenčne. DR uznáva, že v prípade ATZ v adjuvantnej liečbe bude záležať na čase do relapsu/MR a na čase ukončenia adjuvantnej liečby. DR uviedol, že neuvažoval o zahrnutí pembrolizumabu do ramena s ATZ ale zahrnul ho len do ramena s BSC. DR uviedol, že liečivo nezahrnul do ramena ATZ, keďže je zrejmé, že v ramene s BSC bude liečba pembrolizumabom častejšia, čo zníži výsledný ICUR. DR tak nezahrnutie pembrolizumabom považuje za veľmi konzervatívne. V stavoch LR a 2L ML dostávajú pacienti rovnakú liečbu nezávisle od liečby v DFS.

Obrázok 4: Schéma farmako-ekonomického modelu



Zdroj: FER [16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s výhradami**. Predložený typ modelu vnáša do analýzy nákladovej efektívnosti neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- DR predložil netypický model. Celkové prežívanie je výrazne definované DFS vzhľadom na včasnosť adjuvantnej liečby v ceste ochorením a nedostatkom dlhodobých dát OS.
- Dôležitým aspektom je, že pravdepodobnosti prechodov cez všetky ostatné stavy sú získané z externých zdrojov a sú konštantné v čase, čo ako veľmi silný predpoklad kritizoval NICE [23, 371]. DR v Anglicku vysvetlil, že model bol akceptovaný odborníkmi, ktorých konzultoval, a zároveň je podobný modelu v hodnotení osimertinib v Anglicku. NICE však uviedol, že pri liečive osimertinib boli v modeli použité pravdepodobnosti prechodov, ktoré sa menili v čase.
- NICE zároveň zotázňoval možnosť prechodu zo stavu LR-paliatíva do stavu smrti ale nie do stavu 1L MR. DR uviedol, že pacientom sa môžu rozvinúť metastázy, čo však nezahrnul do modelu. NICE kritizoval, že v tomto nastavení nie je možné pacientom priradiť kvalitu života podľa stavu 1L MR. V modeli je však kvalita života v stave LR-paliatíva rovnaká ako v stave 1L MR-BL, čo znižuje túto neistotu.
- Výrazná neistota je spojená s nezahrnutím najnovších dát zo štúdie IMpower010 do modelu. Zároveň použité dáta pre DFS a OS, ako aj nové dáta pre OS, sú nezrelé. Dáta o DFS z nového sledovania neboli poskytnuté, hoci ide o ukazovateľ, ktorý do veľkej miery definuje prínos v modeli. Podľa údajov na portáli clinicaltrials.gov majú byť primárna analýza dát vykonaná v 12/2023 [19], podľa EMA budú dáta dostupné v roku 2024 [21]. Tieto skutočnosti vnášajú do modelu neistotu, ktorá je zvýšená tým, že novšie dáta o OS poukazujú na nižší prínos v porovnaní s predchádzajúcim sledovaním (OS HR = 0,39 pri mediáne sledovania 32,2 mesiaca a 0,42 pri mediáne sledovania 45,3 mesiaca [22]). NICE považoval neistotu ohľadom nezrelých dát za veľký nedostatok a preto odporúčal v závere hradenie ATZ z o schémy Cancer Drug Fund, namiesto štandardnej úhrady, kým nebudú dostupné zrelé dáta [17].
- Napriek týmto skutočnostiam model akceptujeme a to z nasledujúcich dôvodov:
 - Model je postavený primárne na dátach DFS a novšie DFS dáta nie sú k dispozícii. OS aj novšie dáta sú nezrelé a nebolo by vhodné z nich zostaviť typický PSM model. Odvodenie prínosu cez PFS/DFS býva štandardne akceptované s neistotou aj v zahraničí v adjuvantnom nastavení.
 - Nastavenie modelu podľa NIHO neprodukuje nadhodnotené OS v porovnaní s najnovšími OS dátami zo štúdie, ktoré neboli zapracované (časť 5.2.4, Tabuľka 11).
 - Ako uvádzame v časti 4, napriek nezrelým dátam ukazuje štúdia IMpower010 klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy v porovnaní s BSC.
 - Pre adjuvantnú liečbu v danej indikácii v súčasnosti nie je dostupná iná liečba okrem BSC, t.j. pozorovanie stavu bez aktívnej liečby.
 - V zahraničných HTA agentúrach, z hodnotení ktorých často čerpáme pri NIHO hodnoteniach, je diskusia nejednoznačná. Liečivo bolo na adjuvantnú liečbu schválené v Českej republike [25] a v Škótsku [26], v Kanade ho CADTH odporúčal za podmienky zľavy [27]. V Anglicku liečivo NICE odporučil hradiť zo schémy Cancer Drug Fund, kým nebudú k dispozícii novšie dáta. Na druhej strane HTA inštitúcia HAS neodporučila liečivo kvôli výraznej neistote v klinickom prínose [28], inštitúcia IQWiG rovnako neidentifikovala dostatočný klinický prínos [29].
- DR sme nevyzvali na zapracovanie nových dát OS do modelu, keďže v modeli uvažujeme o rovnakej pravdepodobnosti úmrtia v stave DFS (viac v časti 5.2.4).

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá ■■■ rokov, podiel mužov bol ■■■, výška ■■■ cm, váha ■■■ kg a BSA ■■■. Tieto údaje boli prebrané zo štúdie IMpower010 pre skupinu pacientov ITT. Zvolený bol celoživotný časový horizont 39 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Diskontná sadzba aplikovaná za rok, nie za cyklus.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje neakceptujeme. Údaje o pacientoch sme upravili, čo oproti základnému scenáru zvýšilo ICUR o 542 eur. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Údaje o pacientoch sme upravili tak, aby sa všetky zhodovali s údajmi pre príslušnú podskupinu a nie ITT (Tabuľka 8). Základné údaje pre ITT aj ďalšie podskupiny pacientov boli dostupné v predloženom modeli v hárku „BL Chart“. Najvyšší dopad na ICUR má úprava podielu mužov.

- Údaje o charakteristikách pacientov sa opierajú o štúdiu, v ktorej bolo ■ zastúpenie pacientov ázijského pôvodu, čo môže znižovať priemernú výšku a váhu pacientov oproti slovenským pacientom. Arbitrárne zvýšenie výšky a váhy by však malo zanedbateľný dopad na ICUR.

Tabuľka 8: Charakteristiky populácie použité v modeli

Charakteristika	Základný scenár	Úprava NIHO
Priemerný vek v rokoch		
Priemerná váha v kg		
Priemerná výška v cm		
Body Surface Area (m ²)		
Podiel mužov v %		

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

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR v stave DFS modeluje prínos podľa dát zo štúdie IMpower010 zo sledovania 32,2 mesiaca, z ktorých odvodzuje progresiu v DFS, resp. pravdepodobnosti prechodov z DFS do nasledujúcich stavov okrem smrti. DR používa dáta za podskupinu pacientov z IMpower010 v štádiu II-IIIa, PD-L1 \geq 50%. OS zo štúdie informuje len malú časť výsledného celkového prežívania v modeli, keďže v štúdiu vzhľadom na skoré štádium ochorenia došlo k malému počtu úmrtí. DFS tak slúži ako surogátny ukazovateľ, ktorý do veľkej miery definuje prínos v modeli. Dáta o DFS zo štúdie však boli nezrelé. DR vo farmakoekonomickom rozbere (FER) uvádza aj dáta o OS z novšieho sledovania 52,2 mesiacov (ktoré nezpracoval do modelu, viac v časti 5.2.4), neuvádza však novšie údaje o DFS. Novšie dáta o OS ukazujú zhoršený prínos oproti predošlému sledovaniu (viac v časti 4).

DR v stave LR modeluje progresiu podľa externých zdrojov. V prípade LR-kuratíva používa dáta zo štúdie Nakamichi et al. (2017) pre skupinu liečenú chemorádioterapiou [30]. V prípade LR-paliatívy DR používa dáta o liečbe chemoterapiou zo štúdie Kruser et. al 2014 [31]. Pre zahrnutie dát z externých zdrojov DR digitalizoval zverejnené KM dáta z týchto štúdií (viac v časti 5.2.4).

DR v následnej línii v stave 1L MR-liečba používa pre prechody do ďalších stavov dáta zo štúdie IMpower110, ktorá skúmala prínos ATZ voči chemoterapii v prvej línii liečby NSCLC [32]. DR mal k dispozícii patientske dáta. Použité sú dáta z najnovšieho sledovania 31,3 mesiaca a išlo rovnakú podskupinu pacientov.

V stave 2L MR-liečba DR použil prechody do stavu smrti dáta zo štúdie OAK, ktorá skúmala prínos ATZ voči docetaxelu v druhej línii liečby NSCLC [33]. DR mal k dispozícii patientske dáta. Použité sú dáta z primárneho sledovania 21 mesiacov.

Prechod do stavu smrti zo stavov 1L MR-BL a 2L MR-BL DR modeluje z digitalizovaných KM dát zo štúdie Wong et al. (2016) [34].

Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce udalosti (AE) odvodené z výsledkov štúdie IMpower010 pre stav DFS. DR nepočíta s AE v následnej liečbe. Frekvencie AE pre danú podskupinu nebolo možné overiť vo zverejnenej publikácii [20].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s výhradami**. Použité zdroje dát vnášajú do analýzy nákladovej efektívnosti neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- V stave DFS je neistota spojená s nezahrnutím najnovších OS dát zo štúdie IMpower010, nezrelosťou dát DFS a OS, ako aj zhoršeným prínosom ATZ v OS v novšom sledovaní, čo môže naznačiť možný horší prínos v DFS v novšom sledovaní, resp. celkový prínos ATZ v modeli. Napriek týmto skutočnostiam model akceptujeme z dôvodov uvedených v časti 5.2.1.
- V stave LR, 1L MR-BL a 2L MR-BL je neistota spojená s použitím externých zdrojov, v ktorých populácia aj zloženie liečby nezodpovedá priamo populácii v modeli. Potenciálne zmeny v nastaveniach zvolených

pravdepodobností prechodu však majú nízky dopad na ICUR. NICE kritizoval, že DR v Anglicku nepredložil dostatočné dôkazy o vykonaní systematického prehľadu literatúry, ktorý by jasne podporil výber daných štúdií. DR pre NICE uviedol, že štúdie boli vybrané na základe veľkosti vzorky pacientov, typu liečby a času zverejnenia štúdie [23, 384].

- V stave 2L MR-liečba je neistota spojená s odlišnou populáciou v štúdiu OAK a tiež s použitím dát zo staršieho sledovania. DR použil dáta zo sledovania 21 mesiacov, hoci k dispozícii sú dáta aj z 28-mesačného (pre primárnu skupinu ITT), resp. 47,7-mesačného sledovania (pre rozšírenú skupinu ITT). Navyše štúdia skúmala pacientov bez ohľadu na pozitivitu PD-L1 alebo prítomnosť EGFR/ALK+.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Prežívanie bez ochorenia (DFS)

Keďže v štúdiu IMpower010 bolo identifikovaných málo úmrtí, väčšina prínosu je generovaná z prínosu v DFS.

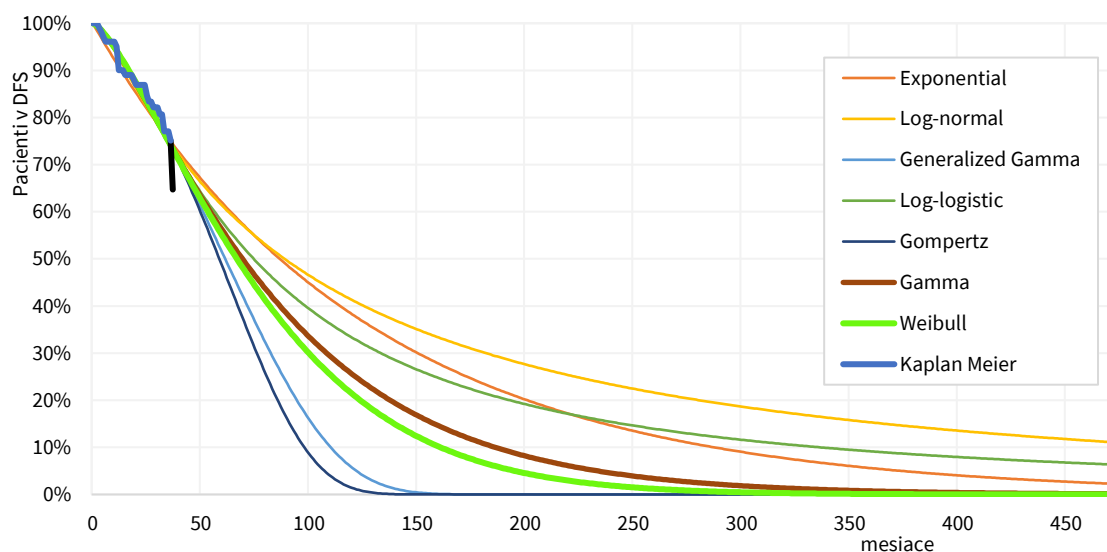
DR modeloval prínos v DFS v troch krokoch

- Parametrizácia KM dáta zo štúdie IMpower010 štandardnými funkciami
- Úprava o podiel vyliečených pacientov a doby do ich vyliečenia
- Limitácia prežívania adjustovanou všeobecnou mortalitou

V prípade parametrizácie DR testoval sedem parametrických rozdelení (Exponential, Weibull, Log-Logistic, Log-Normal, Gompertz, Generalized Gamma a Gamma) pre obe ramená individuálne, pretože predpoklad proporcionality rizík nebol potvrdený. DR použil rovnaký typ rozdelenia pre obe ramená. Krivky a KM-dáta za obe ramená sú uvedené nižšie (Obrázok 5 a Obrázok 6). V rámci kritérií AIC/BIC je pre ATZ najlepšia zhoda pre parametrizácie Weibull, LogLog a Gamma. Pre BSC je najlepšia štatistická zhoda pre parametrizácie LogNorm, LogLog, Gompertz a Exponenciálnu (Tabuľka 9). DR však uviedol, že na základe AIC a BIC nie je možné jednoznačne stanoviť pre obe ramená najvhodnejší typ extrapoláčnej krivky. DR vylúčil krivky Generalized Gamma a Gompertz, keďže po cca 5 rokoch vedú v ramene BSC k lepšiemu prínosu voči ATZ. Vylúčená bola tiež krivka Weibull, pri ktorej má BSC vyšší prínos ako ATZ po cca 17 rokoch.

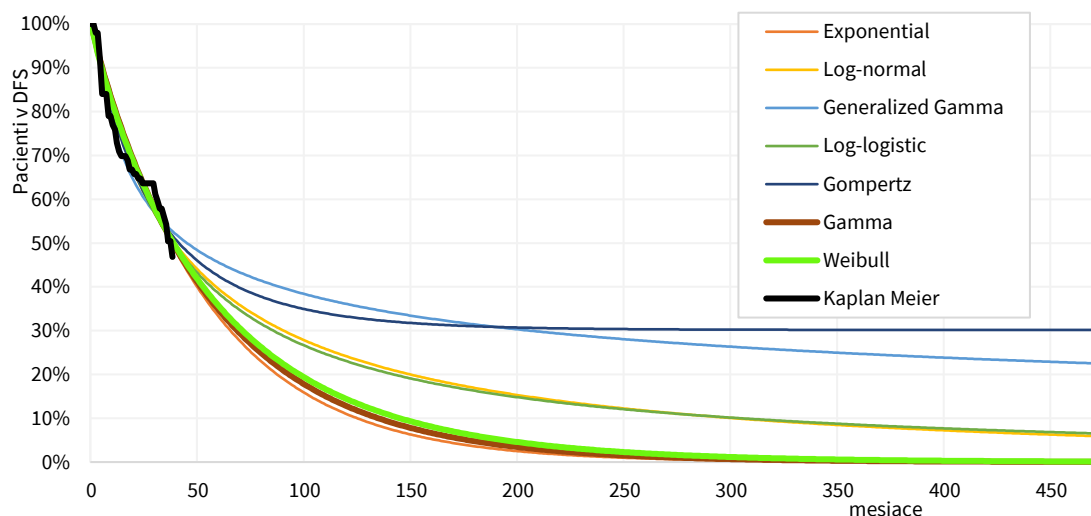
DR ďalej uvádza, že krivky Gompertz, Log-Logistic a Log-Normal nadhodnocujú koniec extrapolovanej krivky významne, a to nad úroveň bežnej mortality (Tabuľka 10). Z vyššie uvedených dôvodov DR v základnom scenári pre DFS použil krivku Gamma.

Obrázok 5: Parametrizácie pred adjustáciou DFS ATZ s KM dátami pred adjustáciou



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

Obrázok 6: Parametrizácie pred adjustáciou pre DFS BSC s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

Tabuľka 9: AIC a BIC hodnoty pre parametrizácie KM dáta ramien ATZ a BSC

Model	ATZ					BSC				
	AIC	Rank*	BIC	Rank	Priemer	AIC	Rank	BIC	Rank	Priemer
Exponential	281,7	5	284,3	1	3	451,2	5	453,8	3	4
Weibull	281,3	1	286,6	2	1,5	452,7	6	457,9	6	6
Log-Normal	281,8	6	287,2	6	6	447,3	2	452,6	1	2
Gen. Gamma	283,2	7	291,2	7	7	445,8	1	453,7	2	2
Log-Logistic	281,5	3	286,8	4	3,5	450,7	3	455,9	4	4
Gompertz	281,6	4	286,9	5	4,5	451,0	4	456,2	5	5
Gamma	281,3	1	286,7	3	2	452,9	7	458,2	7	7

*Rank = poradie, 1-najlepší fit, 6/7 – najhorší fit

Zdroj: FER [16]

Tabuľka 10: Modelovaný podiel pacientov bez príhod po 10 – 30 rokoch podľa zvolených parametrizácií

Parametrizácia	10 rokov		20 rokov		30 rokov	
	ATZ	BSC	ATZ	BSC	ATZ	BSC
Exponential	38%	11%	15%	1%	6%	0%
Weibull	21%	14%	2%	3%	0%	1%
Log-Normal	41%	24%	23%	13%	15%	8%
Gen. Gamma	6%	36%	0%	28%	0%	25%
Log-Logistic	33%	23%	15%	13%	9%	9%
Gompertz	1%	33%	0%	30%	0%	30%
Gamma	26%	13%	5%	2%	1%	0%

Zdroj: FER [16]

DR ďalej krivku adjustoval o predpoklad vyliečenia pacientov. DR vysvetľuje, že vzhľadom ku krátkej dobe sledovania model extrapoluje DFS údaje IMpower010 z časového obdobia, kedy sa recidívy vyskytujú častejšie, čo by mohlo viesť k nadhodnoteniu podielu pacientov s recidívou za hranice dát štúdie. Pre elimináciu tohto rizika DR v modeli od druhého roku lineárne zvyšuje podiel pacientov, u ktorých nehrozí riziko DFS udalosti na maximálnych

91,5 % v piatom roku podľa Sonoda et al. (2019) [35]. To znamená, že v 5. roku 91,5% pacientov v stave DFS bolo vyliečených a teda nepokračovali do stavu smrti alebo rekurencie a ich úmrtnosť bola na úrovni adjustovanej mortality v bežnej populácii, viac nižšie.

DR tiež adjustoval krivku o úmrtnosť. Model počíta pravdepodobnosť úmrtia nevyliečených pacientov v každom cykle z podielu pacientov v DFS, u ktorých došlo k smrti ako k prvej príhode podľa dát z IMpower010. Ide o konštantnú pravdepodobnosť prechodu do stavu smrti, ktorá je definovaná ako podiel zomretých a všetkých pacientov. Keďže sa táto pravdepodobnosť v čase nemení, v určitom bode cyklu je menšia než pravdepodobnosť úmrtia v celkovej populácii. DR model nastavil tak, aby pravdepodobnosť úmrtia nevyliečeného pacienta bola minimálne tak vysoká, ako u úmrtia jedinca z bežnej populácie.

Pacienti, ktorí sú v modeli považovaní za vyliečených (adjustácia vyliečenia opísaná vyššie), nie sú ohrození úmrtím v súvislosti s nádorom, ale čelia pravdepodobnosti úmrtia ako v bežnej populácii. Model však umožňuje zohľadniť možnú vyššiu úmrtnosť pacientov, u ktorých je predpokladané vyliečenie podľa literatúry. Štandardizovaný pomer úmrtnosti je preto v základnom scenári modelu u pacientov s predpokladaným vyliečením nastavený na hodnotu 1,25 (o 25 % viac prípadov úmrtia než v populácii) podľa Janssen-Heijnen et al. (2012) [36], čo umožňuje zohľadniť ich prípadné vyššie riziko úmrtia. Takto adjustovaným rizikom úmrtia podľa bežnej populácie limitoval DR pravdepodobnosti úmrtia vo všetkých zdravotných stavoch v modeli.

DR vo FER uvádza ako ďalšiu adjustáciu zachovanie liečebného efektu, ktorý diskutujeme nižšie v časti Vyprchanie prínosu.

Výsledná adjustovaná krivka DFS je uvedená na obrázku nižšie (Obrázok 7).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, preferujeme parametrizáciu krivkou Weibull (navýšenie ICUR o 2,5-tisíc eur/QALY) a vyliečenie pacientov v ramene s ATZ do 6 rokov (navýšenie ICUR o 3,5-tisíc eur/QALY). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

























- Podľa AIC a BIC kritérií má parametrizácia krivkou Weibull lepší štatistický fit v oboch ramenách v porovnaní s krivkou Gamma. Zároveň prežívanie po 10, 20 a 30 rokoch nie je výrazne nadhodnotené (Tabuľka 10). Pri parametrizácii krivkou Weibull sa síce pretne krivka ATZ s krivkou BSC po cca 17 mesiacoch, avšak tento problém sa odstráni ďalšími adjustáciami (Obrázok 7). Parametrizácia Weibull zároveň vo výsledku generuje v modeli OS krivku (ktorá je modelovaná ako súčet všetkých preživších pacientov vo všetkých stavoch, viac nižšie), ktorá sa v priemere najviac blíži ku KM dátam pozorovaným v štúdiu IMpower010 zo sledovania 04/2022 (Tabuľka 11). Zmena zvyšuje ICUR o 2,5-tisíc eur/QALY. Ide teda o konzervatívny scenár, ktorý uprednostňujeme vzhľadom na neistotu vyplývajúcu z predložených nezrelých klinických dát (časť 5.2.1 a 5.2.3).
- Podiel vyliečených pacientov 91,5% do piatich rokov zo štúdie Sonoda et al. (2019) [35] akceptujeme, avšak je spojený s neistotou. ERG pre NICE zotáznil validitu týchto údajov, keďže vychádzajú z jednej štúdie z nemocnice v Japonsku z rokov 1990 – 2006, ktorá zahŕňala aj 53% pacientov v štádiu I. Po preskúmaní ďalších zdrojov a na odporúčanie odborníkov sa NICE rozhodol uznať podiel 95,1% [17]. S rozhodnutím NICE sa stotožňujeme.
- NICE zotáznil aj počet rokov do vyliečenia od začatia liečby. Na základe odporúčaní odborníkov NICE uznal plauzibilitu vyliečenia do 5 rokov v rámci ramena BSC, avšak v prípade ATZ zvažoval scenár do 6 alebo 7 rokov. Odborník pre NICE potvrdil, že rozdiel 1 - 2 roky je plauzibilný, pretože k väčšine relapsov po resekcii a adjuvantnej liečbe dochádza po 12 – 18 mesiacov [17]. Zároveň, v porovnaní s ramenom BSC (bez liečby) sú pacienti liečení ATZ maximálne jeden rok, preto predpokladáme, že k vyliečeniu, resp. k relapsom, príde o rok neskôr. V súlade s touto skutočnosťou aj hodnotením NICE sme zvolili nastavenie 5 rokov pre BSC a 6 rokov pre ATZ. Nastavenie zvyšuje ICUR o 3,5-tisíc eur. CADTH uprednostnil pre rameno ATZ scenár do 7 rokov [27], čiže ešte konzervatívnejší prístup.
- Limitáciu všeobecnou mortalitou upravenou o faktor 1,25 NICE akceptoval [23, str. 378], s týmto postojom sa stotožňujeme.

Obrázok 7: Vybrané parametrizácie a KM dáta DFS pre ATZ a BSC



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

Tabuľka 11: Podiel pacientov v OS po 10 – 60 rokoch – KM dáta pre OS a modelované krivky OS podľa zvolených parametrizácií DFS krivky

Poččet rokov	20	30	36	40	50	60
ATZ						
KM 04/2022*	97,7%	94,1%	89,1%	87,0%	84,8%	84,8%
Gamma						
Weibull						
BSC						
KM 04/2022*	89,1%	79,5%	77,5%	72,0%	69,0%	67,5%
Gamma						
Weibull						

* Za rok 36 a 60 bol údaj vo FER priamo uvedený. Zvyšné údaje boli opticky odčítané z obrázka KM dát vo žiadosti DR v ČR.

Zdroj: model dodaný DR, SUKL [22]

Prechodové pravdepodobnosti zo stavu DFS

Zo stavu DFS môže pacient prejsť do stavu LR, 1L MR alebo smrti. Model počíta pravdepodobnosť úmrtia nevylicených pacientov v každom cykle z podielu pacientov v DFS, u ktorých došlo k smrti ako k prvej príhode podľa dát z IMpower010, limitované o adjustovanú všeobecnú mortalitu. DR na základe dát IMpower010 modeluje vyššiu pravdepodobnosť úmrtia v ramene ATZ. Preživší pacienti, u ktorých v DFS došlo k udalosti, prechádzajú do stavu LR alebo 1L MR podľa konštantného podielu zo štúdie IMpower010 (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Podiel pacientov prechádzajúcich do stavov LR a 1L MR a pravdepodobnosť úmrtia v DFS

	ATZ	BSC	Poolované
Podiel pacientov do LR	62%	35%	44%
Podiel pacientov do 1L MR	38%	65%	56%
Pravdepodobnosť úmrtia	0,00080	0,00058	0,00071

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, preferujeme rovnaké (poolované) podiely pacientov a tiež rovnaký prechod do stavu smrti pre obe ramená. Tieto zmeny navyšujú ICUR o 3,4-tisíc eur/QALY. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- NICE ERG upozornil, že DR identifikoval rozdielne podiely prechodov do LR a 1L MR podľa ramien v post-hoc analýze a nevysvetlil dôvod, prečo skúmal tento aspekt. DR ani na vyžiadanie ERG neposkytol analýzu asociácie typu udalosti podľa liečebného ramena. DR na požiadanie ERG použil spojené dáta zo štúdie IMpower010 pre určenie typu udalosti pre obe ramená, čo v závere preferoval NICE [17]. Rovnaký názor zastávala aj HTA inštitúcia CADTH [27]. S postojom NICE a CADTH sa stotožňujeme. Táto úprava navyšuje ICUR o 2,8-tisíc eur/QALY.
- Úprava pravdepodobnosti úmrtia na poolovanú hodnotu zo štúdie pre obe ramená vedie k navýšeniu ICUR o 540 eur/QALY, čo považujeme za kontrainatívne. Ani bližším skúmaním modelu sa nám nepodarilo identifikovať, akým mechanizmom dochádza k zhoršeniu výsledku pre ATZ, ak sa pravdepodobnosť úmrtia v tomto ramene zníži. Nastavenie modelu v tomto aspekte považujeme za prílišne komplexné, čo neumožnilo jeho plné pochopenie v zákonných lehotách. Z tohto dôvodu volíme vo výsledku konzervatívnejšie nastavenie poolovanej hodnoty pre obe ramená.
- V modeli boli použité dáta OS zo staršieho sledovania, v novšom sledovaní je prínos v OS nižší (časť 4.2.3). Predpokladáme, že nižší prínos v OS by sa premietol do vyššej poolovanej pravdepodobnosti úmrtia. Pri arbitrárnom zvýšení poolovanej hodnoty pre obe ramená sa ICUR zníži. Dáta o OS nevstupujú do iných častí modelu. Z týchto dôvodov sme DR nevyzvali na zapracovanie nových dát do modelu.

Lokoregionálna rekurencia (LR)

V stave LR uvažuje o rozdelení pacientov do stavov LR-kuratíva a LR-paliatíva v pomere 73% a 27% na základe vlastného prieskumu u slovenských odborníkov. V oboch stavoch sú pacienti liečení chemoterapiou v kombinácii s cisplatinou, a v stave LR-kuratíva navyše rádioterapiou. Údaje o skladbe liečby vychádzajú tiež z prieskumu DR a sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Zastúpenie liečebných režimov v stave LR

Typ liečby	LR-kuratíva	LR-paliatíva
Vinorelbín + cisplatina	50%	17%
Paklitaxel + cisplatina	21%	-
Pemetrexed + cisplatina	29%	-
Gemcitabín + cisplatina	-	55%
Docetaxel	-	14%
Pemetrexed	-	14%
Rádioterapia	100%	-

Zdroj: FER [16]

V stave LR-kuratíva použil DR pravdepodobnosť prechodu do udalosti 1L MR alebo smrť podľa publikácie Nakamichi et al. (2017) [30]. DR digitalizoval KM dáta z tejto štúdie, ktoré parametrizoval exponenciálnou krivkou, čoho výsledkom bola konštantná pravdepodobnosť prechodu 0,018. DR zvolil 77% podiel pacientov prechádzajúcich do stavu 1L MR v oboch ramenách podľa hodnotenia NICE TA578 [37]. V stave LR-paliatíva prechádzajú všetci pacienti do stavu smrti s konštantnou pravdepodobnosťou 0,076 podľa štúdie Kruser et al. (2014) rovnako na základe digitalizovaných KM dát [31].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** s výhradami. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- Použitie daných pravdepodobností prechodov je spojené s neistotou vzhľadom na použitie externých zdrojov a konštantných pravdepodobností prechodov na základe parametrizácií exponenciálnou funkciou pre zjednodušené modelovanie. NICE ERG na základe vlastnej analýzy skonštatoval, že pre dáta

Nakamichi et al. (2017) a Kruser et al. (2014) nepovažujú exponenciálnu funkciu za vhodnú parametrizáciu, nebolo však možné zapracovať do modelu alternatívnu parametrizáciu [23, str. 387].

- Keďže výraznejšie zmeny nastavených parametrov majú zanedbateľný dopad na ICUR, nastavenie sme akceptovali.

Metastatická rekurencia – prvá línia (1L MR)

V stave 1L MR uvažuje DR o rozdelení pacientov do stavov 1L MR-liečba a 1L MR-BL v pomere 84% a 16% na základe vlastného prieskumu slovenských odborníkov.

V stave 1L MR-liečba sú pacienti liečení chemoterapiou (pemetrexed/paklitaxel/gemcitabín) v kombinácii s cisplatinou v oboch ramenách a v ramene s BSC. V odpovedi na výzvu č. 4 DR doplnil liečbu pembrolizumabom pre rameno BSC, v ramene ATZ nepredpokladá opätovnú liečbu imunoterapiou (v angl. retreatment) (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Zastúpenie liečebných režimov v stave 1L MR

Typ liečby	ATZ	BSC
Pemetrexed + cisplatina	60%	
Paklitaxel + cisplatina	27%	
Gemcitabín + cisplatina	13%	
Pembrolizumab	-	

Zdroj: FER [16]

Pre určenie pravdepodobností prechodov do stavu 2L MR alebo smrti používa DR dáta zo štúdie IMpower110 [32] parametrizované exponenciálnou funkciou zvlášť pre chemoterapiu a imunoterapiu (Tabuľka 15). Pravdepodobnosti prechodov sú konštantné. Z pacientov s udalosťou 79% sprogreduje a zvyšní zomrú na základe dát zo štúdie IMpower150. Štúdia IMpower150 skúmala prínos ATZ v kombinácii s chemoterapiou alebo bevacizumabom na liečbu neskvamózneho NSCLC [38].

V stave 1L MR-BL pre prechod do smrti používa DR parametrizované digitalizované KM dáta zo štúdie Wong et al. (2016) [34], konštantná pravdepodobnosť prechodu je 0,1036.

Tabuľka 15: Pravdepodobnosť prechodu do ďalšieho stavu zo stavu 1L MR-liečba

Liečba	Pravdepodobnosť prechodu
Pemetrexed + cisplatina	0,116
Paklitaxel + cisplatina	0,116
Gemcitabín + cisplatina	0,116
Pembrolizumab	
Rameno ATZ	0,116
Rameno BSC (vážený priemer podľa zloženia liečby)	

Zdroj

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, hoci konštatujeme podstatnú neistotu. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v odpovedi na výzvu č. 4 zahrnul do liečby v ramene BSC pembrolizumab v zastúpení [redacted]. Výber tejto hodnoty označil DR ako konzervatívny v porovnaní so žiadosťou v Anglicku (61%). Konštatujeme, že zvolené zastúpenie je konzervatívne aj so žiadosťou v Česku (80%) [22]. Zároveň však tento odhad DR nepodložil iným zdrojom, preto je spojený s neistotou.
- Predpoklad nepoužitia liečby imunoterapiou v ramene ATZ je v rozpore s podaním DR v Anglicku aj v ČR. V Anglicku NICE uprednostnil zahrnutie retreatmentu po 12 mesiacoch od začiatku liečby v 1L MR [17], v ČR sám DR na základe odporúčania odborníkov zaradil retreatment po 18 mesiacoch [22]. DR v odpovedi na výzvu č. 4 uvádza, že zatiaľ nie je jasné, či sa imunoterapia môže používať sekvenčne. V prípade použitia pokročilej imunoterapie v adjuvantnej liečbe bude nepochybne záležať na čase do relapse/metastatického štádia a na čase od ukončenia adjuvantnej liečby. Odborník, ktorého konzultoval NIHO, uviedol, že sa prikláňa retreatmentu po 18 mesiacoch, avšak vzhľadom na nízky počet pacientov v danej indikácii je ťažké stanoviť počet pacientov vhodných na retreatment imunoterapiou. DR predložil výsledky vlastného prieskumu, v ktorom odborníci uvádzali odhad zastúpenia liečob v 1L MR. XXX [redacted]

V prípade podania DR v ČR sa uvažuje o zastúpení 80% pembrolizumabu v ramene BSC a 40% v ramene ATZ, teda o polovicu menej ako v BSC. Pri nastavení zastúpenia pembrolizumabu v ATZ podobným spôsobom na [REDACTED]. Vzhľadom na tieto skutočnosti je nastavenie DR spojené s neistotou.

- Použitie daných pravdepodobností prechodov je spojené s neistotou vzhľadom na použitie externých zdrojov a konštantných pravdepodobností prechodov na základe parametrizácií exponenciálnou funkciou pre zjednodušené modelovanie. NICE ERG na základe vlastnej analýzy skonštatoval, že pre dáta Wong et al. (2016) by bola vhodnejšia Weibullova krivka, nebolo však možné ju zahrnúť do modelu [23, str. 387].

Metastatická rekurencia – druhá línia (2L MR)

V stave 2L MR uvažuje DR o rozdelení pacientov do stavov 2L MR-liečba a 2L MR-BL v pomere 63% a 37% na základe vlastného prieskumu slovenských odborníkov.

V stave 2L MR-liečba sú pacienti liečení chemoterapiou s rovnakým zastúpením režimov v oboch ramenách (monoterapia pemetrexed 32% /paklitaxel 15% /gemcitabín 39% /vinorelbín 14%) na základe vlastného prieskumu DR.

Pre určenie pravdepodobností prechodov zo stavu 2L MR-liečba do stavu smrti používa DR dáta zo štúdie OAK [33] parametrizované exponenciálnou funkciou. Štúdia OAK porovnávala prínos ATZ voči chemoterapii v druhej línii liečby. Pravdepodobnosť prechodu je konštantná a rovnaká pre rameno ATZ aj BSC vo výške 0,068.

V stave 2L MR-BL pre prechod do smrti používa DR parametrizované digitalizované KM dáta zo štúdie Wong et al. (2016) [34], konštantná pravdepodobnosť prechodu je 0,1036.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, hoci konštatujeme miernu neistotu. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Štúdia OAK, ktorej výsledky sú použité na určenie pravdepodobnosti prechodov do smrti, skúmala odlišnú skupinu pacientov s NSCLC bez ohľadu na hladinu PD-L1 a status ALK/EGFR. Zároveň boli použité dáta zo sledovania 21 mesiacov z roku 2016, hoci sú k dispozícii dáta zo sledovania 47,7 mesiacov z roku 2019 [39].
- Použitie daných pravdepodobností prechodov je spojené s neistotou vzhľadom na použitie externých zdrojov a konštantných pravdepodobností prechodov na základe parametrizácií exponenciálnou funkciou pre zjednodušené modelovanie. NICE ERG na základe vlastnej analýzy skonštatoval, že pre dáta Wong et al. (2016) by bola vhodnejšia Weibullova krivka, nevedel ju však zahrnúť do modelu [23, str. 387].
- Danú neistotu akceptujeme, pretože aj väčšie úpravy pravdepodobností prechodov majú zanedbateľný dopad na ICUR.

Celkové prežívanie

DR modeluje celkové prežívanie ako súčet preživších vo všetkých stavoch. Preživší sú všetci, ktorí na základe konštantných prechodových pravdepodobností uvedených v predchádzajúcich častiach neprešli do stavu smrti. Tieto pravdepodobnosti boli zároveň limitované všeobecnou mortalitou adjustovanou o faktor 1,25 kvôli vyššej úmrtnosti pacientov s NSCLC podľa publikácie podľa Janssen-Heijnen et al. (2012) [36]. Krivka OS odráža tvar adjustovanej krivky DFS (Obrázok 8).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

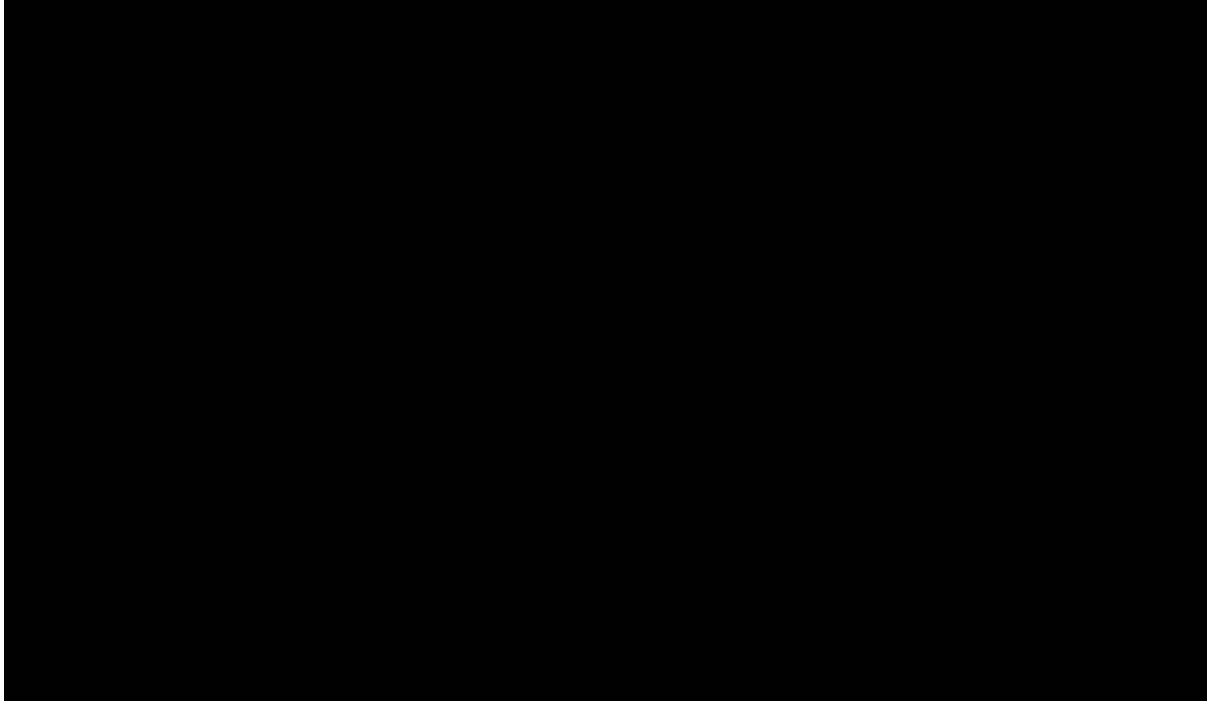
Nastavenie **akceptujeme**, hoci konštatujeme výraznú neistotu. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vyskladanie OS z rôznych zdrojov vrátane externých a časovo konštantných dát považujeme za vysoko rizikové. Väčšina prínosu v OS je definovaná prínosom v DFS. Ako konštatuje NICE, nie je jasné, do akej miery prínos v DFS zlepšuje prínos v OS. Použité dáta pre DFS, ako aj OS, z klinickej štúdie sú nezrelé, dáta za OS sú limitované nízkym počtom udalostí. Novšie dáta za OS sú stále nezrelé, avšak ukazujú zhoršenie

prínosu ATZ oproti predošlému času sledovania. Dáta za DFS z novšieho sledovania neboli dodané zrejme z dôvodu, že budú zverejnené až v roku 2023 / 2024 [16, 21].

- Výsledná krivka OS podľa NIHO po zapracovaní všetkých nastavení NIHO je uvedená na obrázku nižšie (Obrázok 8). KM dáta pre OS DR do modelu nedodal. Možné je iba vizuálne porovnanie z dostupných zobrazení. KM dáta pre OS zo sledovania 2022 boli zverejnené v žiadosti DR v ČR (Obrázok 2) [4.2.322].

Obrázok 8: Vybrané parametrizácie OS pre ATZ a BSC



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

Vyprchanie prínosu (z angl. **waning effect**)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos ATZ generovaný v stave DFS časom nevyprchá. DR uvádza, že v súčasnosti nie sú dostupné informácie, že by sa efekt v čase menil.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, hoci je spojené s neistotou. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- DR v podaní v Anglicku v rámci adjustácie DFS najskôr zakomponoval vyprchanie prínosu tak, že v ramene ATZ sa pravdepodobnosť udalosti v DFS zmenila na hodnotu v ramene BSC od 60. cyklu. DR odôvodnil nastavenie konzistentnosťou s predchádzajúcimi hodnoteniami NSCLC. Avšak NICE ERG skonštatoval, že vyprchanie prínosu v modeli znížilo ICUR v prospech ATZ, čo ERG považoval za kontraintuitívne. ERG rozhodol, že dôvodom je vývoj DFS podľa parametrizovaných kriviek, ktoré sa časom pretínajú. Tento trend má za následok nižšiu pravdepodobnosť prechodu do udalosti v ramene BSC oproti ATZ. NICE ERG preto považoval zahrnutie vyprchania prínosu za máťúce a toto nastavenie odstránil [23, str. 380].
- V rámci základného scenára v podaní na Slovensku zapnutie vyprchania prínosu zvyšuje ICUR. Avšak po úprave parametrizácie DFS podľa NIHO z Gamma na Weibull (viď vyššie) nastane podobná situácia ako v hodnotení NICE. Keďže v nastavení parametrizácie podľa NIHO sa neintuitívne znižuje ICUR v prospech ATZ, nastavenie ponechávame vypnuté. Vypnutie vyprchania prínosu je tiež v súlade s nastavením NIHO v hodnoteniach NIHO pre zvýšné indikácie ATZ [39, 40].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Všetky údaje pochádzajú z externých zdrojov, keďže dáta o kvalite života neboli sledované v štúdiu IMpower010.

DR vo FER uvádza, že nezahrnul zníženie kvality života kvôli nežiaducim udalostiam z dôvodu, že výskyt AE bol v štúdiu IMpower010 zanedbateľný.

DR do modelu zahrnul adjustáciu kvalitou života v bežnej populácii. Pokiaľ sú vyššie uvedené hodnoty utilít v príslušných zdravotných stavoch vyššie než hodnoty utilít v bežnej populácii, prechádza model na utility bežnej populácie, vypočítané podľa Ara a Brazier (2011) [41]. DR ďalej adjustuje tieto utility faktorom 0,95, aby sa zohľadnila nadmerná komorbidita v danej populácii.

Tabuľka 16: Hodnoty utilít pre zdravotné stavy

Stav	Populácia	Utilita	Zdroj	Vysvetlenie podľa DR
DFS	Štádium II a III - vážený priemer	0,76	Jang et al. 2010 [42]	Nižšie než v bežnej populácii a vyššie než v stave LR
LR	LR-kuratíva	0,73	Chouaid et al. 2013 [43]	Jediné dáta pre LR (zdroj NICE), pre progresívne ochorenia
	LR-paliatíva	0,62	Van den Hout et al. 2006 [44]	Hodnoty u paliatívnych pacientov
1L MR	liečba	0,76	IMpower110 [32]	Podobnosť populácií
	bez liečby	0,62	Van den Hout et al. 2006	Hodnoty u paliatívnych pacientov
2L MR	liečba	0,69	IMpower110	Podobnosť populácií a konzistencia s 1L MR
	bez liečby	0,62	Van den Hout et al. 2006	Hodnoty u paliatívnych pacientov

Zdroj: FER [16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, zmenili sme utility v 1L MR a 2L MR a tiež zahrnuli pokles utilít kvôli rastúcemu veku, zmeny však majú malý dopad na ICUR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Utilita zvolená v stave 1L MR-liečba je vyššia než utilita v stave LR-kuratíva, čo vzhľadom na spôsob progresie ochorenia nepovažujeme za realistické. Preto v súlade s nastavením DR v podaní v Anglicku uprednostňujeme zvoliť utility pre stav 1L MR-liečba a z dôvodu konzistentnosti aj pre stav 2L MR-liečba podľa štúdie IMpower150 [23, str. 395]. Výsledkom sú utility 0,71 pre 1L MR-liečba a 0,69 pre 2L MR (totožné ako v prípade IMpower110). Úprava znižuje ICUR o 189 eur/QALY.
- Spôsobom zapracovania limitácie vekom **neakceptujeme**, aplikovali sme navyše koeficient poklesu utility so znižujúcim sa vekom. Tento aspekt má za následok, že limitácia adjustovanou utilitou v bežnej populácii nie je potrebná, keďže utilita znižujúca sa s vekom je vždy nižšia než v bežnej populácii. Zmena zvyšuje ICUR o 128 eur/ QALY. Relatívne malý dopad na ICUR je dôsledkom toho, že DR predpokladá utilitu vylicenej populácie v DFS rovnú adjustovanej utilite v bežnej populácii.

5.2.6. Náklady

Čas zotrvania na liečbe

V stave DFS DR modeluje trvanie liečbu ATZ podľa KM dát o čase do ukončenia liečby (v angl. time-to-off-treatment, TToT) zo štúdie IMpower010 pred danú populáciu. Liečivo sa v súlade s SPC aj so štúdiou podáva maximálne 16 liečebných cyklov. V ramene BSC DR nemodeluje aktívnu liečbu.

V stave LR vo všetkých režimoch DR predpokladá 5 cyklov chemoterapie s odstupom 3 týždne medzi cyklami. V prípade rádioterapie počíta so 6-mesačnou liečbou podľa publikácie Prewett et al. (2012) [45].

V stave 1L MR DR predpokladá v ramene ATZ liečbu kombinovanou chemoterapiou do progresie. V ramene BSC predpokladá liečbu kombinovanou chemoterapiou alebo imunoterapiou po dobu ■■■ mesiacov.

V stave 2L MR DR liečbu chemoterapiou v monoterapii v oboch ramenách do progresie, t.j. smrti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, hoci je spojené s neistotou. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- NICE ERG kritizoval trvanie liečby chemoterapiou v 1L MR a 2L MR do progresie ako nehodnoverné a v rozpore s hodnoteniami ATZ v iných indikáciách, čo vo výsledku zvýhodňuje ATZ. Keďže zapracovanie časovo-závislých dát o zotrvaní na liečbe by bolo náročné, ERG v rámci analýzy senzitivity použil jednoduchšie nastavenie a aplikoval polovicu mesačných nákladov na liečbu v metastatických stavoch [23, str. 430]. S kritikou NICE súhlasíme a považujeme za klinicky neplauzibilné, že by napríklad pacienti v 2L MR užívali liečbu až do smrti. Potenciálna aplikácia NICE postupu by v slovenskom modeli zvýšila ICUR o ■■■. Vzhľadom na malý dopad na ICUR a nemožnosť jednoduchej úpravy modelu akceptujeme nastavenie predložené DR.
- Nastavenie pre liečbu rádioterapiou sme akceptovali aj vzhľadom na malý dopad na ICUR.

Náklady na liečbu

DR použil náklady na balenia podľa 09/2022 kategorizačného zoznamu [46], pri cisplatine vychádzal z VŠZP zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL [47]. Náklady na rádioterapiu boli určené podľa databázy jednotkových nákladov MZ SR [48].

DR pre zloženie a podiely následnej liečby použil vlastný prieskum základe prieskum v 4 onkologických centrách na Slovensku (Nitra, Bratislava – 2 lekári, Banská Bystrica). Zastúpenia liečob pre obe ramená v rôznych zdravotných stavoch sú uvedené v časti 5.2.4.

Náklady na intravenózne podanie boli určené podľa počtu balení a databázy jednotkových cien MZ SR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, v modeli sme upravili náklady na pembrolizumab, čo zvýšilo ICUR o ■■■. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch:

- Náklady na pembrolizumab sme upravili na neverejnú výšku úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa zmluvy s držiteľom registrácie lieku Keytruda ■■■.
- Náklady na balenia zodpovedajú úhradám v ZKL 04/2023, aj najnovšiemu VŠZP zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL. Dávkovanie je v súlade s SPC.

Ostatné náklady

DR zahrnul náklady na vyšetrenie CT v stave DFS po dobu 5 rokov, z toho vo frekvencii každých 6 mesiacov počas prvých troch rokov a raz ročne počas zvyšných dvoch rokov. V stave LR-kuratíva zahrnul náklady na vyšetrenie CT 4-krát ročne. Náklady na CT vyšetrenie boli určené podľa databázy jednotkových nákladov MZ SR [48].

DR zahrnul náklady na kontrolu zdravotného stavu zo žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda (ID 14082) prepočítané na 1 mesiac (*Tabuľka 17*) [49]. Zvolené náklady pre stavy v predloženom modeli sú uvedené v tabuľke nižšie (*Tabuľka 18*). Náklady v stave DFS sa generujú len prvých 5 rokov. DR zvolil v základnom scenári pre DFS náklady na imunoterapiu pred progresiou vrátane nákladov na hospitalizáciu. V stavoch LR a 1LM MR zvolil náklady na chemoterapiu pred progresiou bez hospitalizácií. V stave 2LM MR zvolil náklady po progresii bez hospitalizácií.

Náklady na terminálne štádium prevzal DR zo žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda (ID 14082) (ďalej len „žiadosť Keytruda“) a v modeli ho aplikoval len na úmrtia spojené s ochorením.

Náklady na AE DR zahrnul len pre stav DFS. Použil frekvencie AE zo štúdie IMpower010 a náklady určil podľa nákladov na hospitalizácie z databázy jednotkových nákladov MZ SR. S nákladmi na AE pre ostatné stavy model nepočíta.

Tabuľka 17: Náklady na kontrolu zdravotného stavu v žiadosti Keytruda (ID 14082)

Druh zdrav. Starostlivosti	Pred progresiou/mesiac		Po progresii/mesiac
	Imunoterapia	Chemoterapia	-
Hospitalizácia	€ 40,44	€ 319,20	€ 528,83
Špecializovaná ambulantná starostlivosť	€ 3,13	€ 3,39	€ 4,96
Spoločné laboratórne a liečebné zložky	€ 114,18	€ 92,31	€ 91,05
Symptomatická liečba	€ 3,83	€ 0,00	€ 0,00
Spolu/pacient/mesiac	€ 161,58	€ 414,91	€ 624,84
Bez hospitalizácie/mesiac	€ 121,14	€ 95,70	€ 96,01

Zdroj: FER [16], žiadosť Keytruda (ID 14082) [49]

Tabuľka 18: Náklady na kontrolu zdravotného stavu použité DR v základnom scenári

Stav	Náklady
DFS	€ 161,58
LR-kuratíva	€ 95,70
LR-paliatíva	€ 95,70
1L MR - liečba	€ 95,70
1L MR - BL	€ 95,70
2L MR - liečba	€ 96,01
2L MR - BL	€ 96,01

Zdroj: FER [16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme náklady na kontrolu zdravotného stavu a terminálne štádium. Bližšia diskusia je uvedená nižšie:

- Náklady na zdravotné stavy sme upravili započítaním nákladov na hospitalizácie v daných zdravotných stavoch podľa žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda. DR v e-mailovej komunikácii uviedol, že v prípade nákladov na chemoterapiu nezahrnul náklady na hospitalizáciu, keďže medzi ramenami je neočakávané veľký rozdiel (Tabuľka 17), ktorý je zrejme spôsobený hospitalizáciami z dôvodu AE. Avšak v podaní v podaní v rámci indikácie v prvej línii liečby NSCLC [40] používa DR náklady zo staršieho podania lieku Keytruda, kde započítava aj náklady za hospitalizácie pre všetky stavy. DR ani NIHO nemajú k dispozícii analýzu nákladov na manažment pacientov zo žiadosti Keytruda, preto nie je možné overiť spôsob výpočtu použitých nákladov. Z dôvodu relatívne nedávneho schválenia novej žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda považujeme dané náklady vrátane hospitalizácií za smerodajnejšie a pre konzistentnosť ich aplikujeme v hodnoteniach všetkých indikácií ATZ [40, 39]. Navyše náklady hospitalizácie v žiadosti Keytruda boli určené podľa staršej základnej sadzby 1 582 eur, túto sme aktualizovali 2 400 eur pre rok 2023 [50], čo je celoslovenská referenčná sadzba. Táto zmena znižuje ICUR o ■■■. S týmito nákladmi je naďalej spojená neistota.
- Obmedzenie čerpania nákladov na zdravotnú starostlivosť v DFS na 5 rokov NICE akceptoval, hoci konštatoval neistotu. Klinický odborník pre NICE potvrdil, že pacienti ochorenia sú typicky sledovaní 5 rokov. Nastavenie akceptujeme.
- Terminálne náklady sme v súlade s hodnotením NICE modelovali pre všetkých zomretých pacientov. Náklady sme zároveň zvýšili o nárast základnej sadzby. Tieto zmeny zvyšujú ICUR o ■■■. Keďže náklady sú rovnako prebrané zo žiadosti Keytruda (ID 14082), nemáme k dispozícii presný výpočet, s čím je spojená neistota.
- Náklady na AE sme upravili z dôvodu navýšenia základnej sadzby na hospitalizáciu v roku 2023 z 1 582 eur na 2 400 eur. Zmena zvýši ICUR o ■■■. Neistota je spojená s nejasným určením frekvencií AE.

- Zdroj pre frekvenciu vyšetrení CT DR neuviedol vo FER, avšak je zhodná s podaním v Anglicku [23]. Vzhľadom na zanedbateľný vplyv na výsledky sme nastavenie akceptovali.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

ATZ má fixné dávkovanie, ktoré nezávisí od hmotnosti, preto nedochádza k vzniku nespotrebovaných zvyškov. V prípade následnej liečby nepočíta s tým, že nespotrebovaného balenia budú vyhodnené.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** vzhľadom na to, že všetky liečivá v modeli sú podávané intravenózne.

- Tecentriq má fixné dávkovanie, ktoré nezávisí od hmotnosti, preto nedochádza k vzniku nespotrebovaných zvyškov.
- V následnej liečbe nastavenie vzhľadom na zanedbateľný predpokladaný vplyv na ICUR akceptujeme.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch, okrem nákladov na liečivo v ATZ v stave DFS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý prepočítava výsledok priamo v tabuľke. Výsledok model prepočítava rýchlo. Nenašli sme problémy s fungovaním modelu. Model obsahuje aj prílišne komplexné vzorce, ktoré sme v niektorých prípadoch s ohľadom na zákonné lehoty nedokázali plne overiť. Vzniká tak dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj ďalšie nedostatky.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model so zahrnutím pembrolizumabu v následnej liečbe, ktorý DR dodal v odpovedi na výzvu č. 4. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. ATZ je v základnom scenári nákladovo efektívny voči BSC s ICUR ■■■ eur / QALY.

Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	ATZ	BSC	Rozdiel
Roky života (diskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
DFS	■■■	■■■	■■■
LR-kuratíva	■■■	■■■	■■■
LR-paliatíva	■■■	■■■	■■■
1L MR-liečba	■■■	■■■	■■■
1L MR-BL	■■■	■■■	■■■
2L MR-liečba	■■■	■■■	■■■
2L MR-bez liečby	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady			
DFS	■■■	■■■	■■■

DFS-liečba				
DFS kontrola ZS				
DFS - NU				
LR-kuratíva				
LR-paliatíva				
1L MR-liečba				
1L MR-BL				
2L MR-liečba				
2L MR-bez liečby				
Terminálne štádium				
Spolu				
Inkrementálne náklady				
Inkrementálne QALY				
ICUR v eur/QALY				
Prahová hodnota – násobok *				3
Prahová hodnota - v eur *				54 325,93 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že liečivo ATZ je nákladovo efektívne voči komparátoru BSC pri požadovanej úhrade.

Zároveň sme v predloženom modeli identifikovali 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 5.2):

- Úprava vstupných charakteristík pacientov podľa predmetnej indikácie,
- Zmena parametrizácie krivky DFS z Gamma na Weibull pre obe ramená,
- Zmena doby do vyliečenia 91,5% pacientov v stave DFS z 5 rokov na 6 rokov v ramene ATZ,
- Zmena na rovnaké podiely pacientov prechádzajúcich zo stavu DFS do stavov LR a 1L MR v oboch ramenách,
- Rovnaké pravdepodobnosti úmrtia v stave DFS pre obe ramená,
- Použitie utilít pre zdravotné stavy 1L MR-liečba a 2L MR-liečba podľa štúdie IMpower150,
- Úprava QALY o znížovanie utilít v dôsledku zvyšujúceho sa veku,
- Úprava nákladov na pembrolizumab podľa verejnej úhrady,
- Úprava nákladov na zdravotné stavy o zahrnutie nákladov na hospitalizáciu vo všetkých stavoch,
- Úprava nákladov na hospitalizácie v zdravotných stavoch, v AE a v terminálnom štádiu podľa aktualizovaných jednotkových nákladov,
- Zahrnutie nákladov na terminálne štádium pre všetkých zomretých pacientov.

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 BSC na úrovni ■■■ eur / QALY a je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s BSC je 54 325,93 eur / QALY). Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť nie je potrebná dodatočná zľava.

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

Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	ATZ	BSC	Rozdiel
Roky života (diskontované)	■	■	■
QALY			
DFS	■	■	■
LR-kuratíva			
LR-paliatíva			
1L MR-liečba			
1L MR-BL			
2L MR-liečba			
2L MR-bez liečby			
spolu	■	■	■
Náklady			
DFS	■	■	■
DFS-liečba			
DFS kontrola ZS			
DFS - NU			
LR-kuratíva			
LR-paliatíva			
1L MR-liečba			
1L MR-BL			
2L MR-liečba	■	■	■
2L MR-bez liečby			
Terminálne štádium			
Spolu	■	■	■
Inkrementálne výsledky			
Inkrementálne náklady			■
Inkrementálne QALY			■
ICUR v eur/QALY			■
Prahová hodnota – násobok *			3
Prahová hodnota - v eur *			54 325, 93 €

*doplnené NIHO

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

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

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

Tabuľka 21: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. V prípade, že požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, dodatočná zľava sa počíta z požadovanej úhrady.
Nízka až mierna	■
Stredná	
Vysoká	

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške [redacted] z požadovanej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie.

- V modeli neboli zapracované najnovšie dáta o OS, ktoré ukazujú na zhoršenie prínosu v tomto ukazovateli, stále sú však nezrelé. Novšie dáta o DFS v súčasnosti nie sú k dispozícii.
- V dôsledku nezrelosti dát o OS je generovanie prínosu v modeli vo veľkej miere postavené na DFS. Aj DFS údaje sú však nezrelé. Odvodenie prínosu OS cez DFS je v adjuvantnom štúdiu štandardne akceptované, ale spojené s významnou neistotou, keďže prínos v OS sa môže časom ukázať ako nepotvrdený. Z týchto dôvodov NICE odporúča uhrádzať ATZ zo schémy Cancer Drug Fund, kým nebudú k dispozícii novšie dáta.
- Typ modelu je neštandardný najmä tým, že prechodové pravdepodobnosti vo všetkých stavoch okrem DFS sú určené z externých zdrojov a sú konštantné v čase, čo nie je klinicky hodnoverné.
- Prínosy v DFS vychádzajú zo štúdie IMpower010, kde v predmetnej podskupine pacientov bolo vyše [redacted]-né zastúpenie pacientov ázijského pôvodu, čo môže mať dopad na externú validitu výsledkov, ako aj charakteristiky pacientov použité v modeli.
- V stave 2L MR-liečba je neistota spojená s odlišnou populáciou v štúdiu OAK a tiež s použitím dát zo staršieho sledovania.
- Odhad podielu vyliečených pacientov 91,5% v stave DFS do piatich rokov pochádza z jednej štúdie z japonskej nemocnice z odlišnou skladbou pacientov podľa štádia ochorenia.
- Neistota je spojená s dobou do vyliečenia v stave DFS, resp. s rozdielom v dĺžke doby medzi ramenami. Keďže sme použili poolované hodnoty pre obe ramená, riziko je pozitívne.
- Nezahrnutie retreatmentu pembrolizumabom v 1L MR v ramene s ATZ nebolo dostatočne odôvodnené, klinický odborník pre NIHO potvrdil, že k retreatmentu môže dôjsť, avšak nevedel odhadnúť zastúpenie pembrolizumabu v liečbe.
- Vyprchanie prínosu ATZ v nastavení NIHO neintuitívne znižuje ICUR v prospech ATZ, preto v nastavení NIHO nebolo použité. Dáta o celoživotnom zachovaní prínosu nie sú dostupné.
- Liečba v stave 1L MR-liečba trvá do progresie v ramene ATZ, kým v BSC trvá [redacted] mesiacov, čo nemusí byť klinicky hodnoverné.
- Liečba v stave 2L MR-liečba trvá do smrti, čo nemusí byť klinicky hodnoverné.
- Náklady na kontrolu zdravotných stavov, ako aj terminálne štádium, sú spojené s neistotou vzhľadom na nemožnosť overiť výpočet zdrojov týchto údajov.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model s liečivom pembrolizumab v následnej liečbe v ramene BSC. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré v viacerých prípadoch neadekvátne zvýhodňovali výsledok ATZ voči BSC. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch najmä na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

ATZ preukázal klinický prínos voči štandardu liečby BSC [redacted] QALY, kategorizovanie lieku Tecentriq by preto predstavovalo pokrok pre príslušnú skupinu pacientov v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC na Slovensku. ATZ pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. ATZ dosahuje ICUR voči BSC vo výške [redacted] eur/QALY, pričom prahová hodnota je **54,3-tisíc** eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká miera neistoty, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq, resp. hrubý aj čistý dopad na rozpočet v tretí rok vo výške ■■■ eur v prípade, ak by bola dohodnutá úhrada požadovaná DR, ktorá je zároveň nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.,

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (z dôvodu neistoty) bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq, resp. hrubý aj čistý dopad na rozpočet v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime. Dopad je spojený so miernou mierou neistoty, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, ako aj penetrácie trhu.

6.2. Základný scenár predložený DR

Nižšie hodnotíme samostatný dopad na rozpočet lieku Tecentriq v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

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 zarataní prevalentných a incidentných pacientov) 20 pacientov za rok 2022. Analýza vychádzala z údajov Národného onkologického registra, ktorý uvádza odhad bodovej prevalencie 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 počet nových pacientov zodpovedajúcich hodnotenej indikácii. 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. Použité podiely a počty pacientov, ako aj zdroje údajov, sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 22. Výpočet počtu incidentných pacientov v roku 2022 podľa DR

Podiel	Podiel	Prevalentní pacienti*	Incidentní pacienti**	Zdroj
Počet pacientov	100%	5 305	3 154	Prieskum Pharm-In (elektronická publikácia č. 040422022456 na www.pharmin.sk; 2022)
NSCLC	81,31%	4 313	2 564	
Testovaní PD-L1	42,71%	1 842	1 095	
PD-L1 nad 50 %	19,81%	365	217	
EGFR/ALK neg	76,15%	278	165	
V štádiu IIb-IIIa - prevalentní	38,13%	106	-	
V štádiu IIb-IIIa - incidentní	15,70%	-	25	
Ročná progresia z prevalentných štádií IIb - IIIa	33,77%	36	-	
Pacienti s vysokým rizikom rekurencie	85,29%	31	22	
Podiel pacientov s kompletnou resekciou	50%	16	11	

Podiel pacientov na platinovej adjuvantnej liečbe	74,53%	12	8	Prieskum Pharm-In
ECOG 0-1	100%	12	8	
Spolu v roku 2022			20	

* 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.

** Pacienti novodiagnostikovaní v danom roku.

Zdroj: FER [16]

Celkový počet liečených pacientov za jednotlivé roky ukazuje tabuľka nižšie (viď *Tabuľka 23*). DR ďalej predpokladal ročný nárast počtu nových pacientov podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI). Predpokladal tiež ročný nárast pacientov v dôsledku zavedenia skríningu. [REDACTED]

Tabuľka 23. Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
noví pacienti	20	23	26	30	35	40	45
nárast incidencie NOR	-	1,02%	1,02%	1,02%	1,02%	1,02%	1,02%
Novoliečení pacienti	-						

Zdroj: FER [16]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. DR počítal so vstupom do kategorizácie od 1.6.2023, tento údaj sme upravili na realistický vstup od 1.8.2023 už v základnom scenári. [REDACTED]

Odhady dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (*Tabuľka 24, Tabuľka 25*).

Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu						
Počet pacientov z minulého roku						
Počet pacientov spolu						
Náklady na Tecentriq (dopad na rozpočet)						

* DR predpokladá náklady na BSC vo výške 0 eur.

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

Tabuľka 25: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu			
Počet pacientov z minulého roku			
Počet pacientov spolu			
Počet balení			
Náklady na Tecentriq (dopad na rozpočet)			

* DR predpokladá náklady na BSC vo výške 0 eur.

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Predpoklady DR o počte nových pacientov v roku 2022 neakceptujeme, upravili sme ich v nasledujúcich bodoch:

- Zmenili sme predpoklad podielu pretestovaných pacientov na PD-L1 zo 43% na 90% v súlade s NICE [51] a SÚKL [22]. Potenciálny nárast podielu testovaných pacientov potvrdil v ústnej komunikácii s aj Pharm-In dňa 15.3.2023 aj odborník na online stretnutí organizovanom VŠZP dňa 24.3.2023.
- Zmenili sme počet pacientov z prevalentného ramena, ktorí sprogredujú do štádia relevantného pre predmetnú populáciu. Máme za to, že do štádia IIb – IIIa (štádia podľa štúdie IMpower010) možno sprogredovať zo štádií Ia – IIb, nie (Ic) zo štádií IIb-IIIa.
- V dôsledku týchto zmien predpokladáme ■■■ nových pacientov v roku 2022 (Tabuľka 26).
- Oslovený klinický odborník odhaduje počet pacientov na 35 – 40 ročne.

Predpoklady DR o počte nových pacientov v rokoch 2023 – 2028 neakceptujeme, upravili sme ich v nasledujúcich bodoch:

- Nezhľadujeme predpoklad o náraste počtu pacientov v dôsledku skríningu, keďže DR o ňom nepredložil žiadne informácie, uviedol iba, že plánovaný skríninový program bol zastavený v dôsledku pandémie COVID-19. Údaj o priemernom 14% raste nepodložil žiadnym zdrojom.
- Penetráciu trhu sme upravili na 85%. NIHO zaslal dňa 10.3.2023 DR emailom žiadosť o vysvetlenie č. 2, v ktorej požiadal o vysvetlenie predpokladu penetrácie trhu v 2L NSCLC ■■■ [39]. DR v odpovedi na žiadosť uviedol, že na základe odhadu odborníka ■■■% - ■■■% pacientov indikovaných na liečbu z rôznych dôvodov (preferencie, komorbidity, dodatočná diagnostika, prognóza ochorenia) liečbu reálne nedostane. Zároveň DR v žiadosti v ČR identifikoval penetráciu trhu ATZ v adjuvantnej liečbe na 82% [22].
- V prvom roku predpokladáme 77% penetráciu trhu, t.j. 90 % z nasledujúcich rokov v súlade so žiadosťou DR v ČR [22].
- Zároveň sme počet pacientov pre vstup do modelu neodhadovali priamo za roky 2023 až 2028 ako DR, ale na roky 1 až 6. Pacienti boli v Roku 1 priamoúmerne rozdelení do 12 mesiacov a presahujú z 08/2023 do 07/2024 v prvom roku a obdobne v ďalších rokoch.
- Výsledný počet pacientov po rokoch je uvedený v tabuľkách nižšie (Tabuľka 26, Tabuľka 27).

Tabuľka 26. Výpočet počtu incidentných pacientov v roku 2022 podľa DR

Podiel	Podiel	Prevalentní pacienti*	Incidentní pacienti**	Zdroj
Počet pacientov	100%	5 305	3 154	Prieskum Pharm-In (elektronická publikácia č. 040422022456 na www.pharmin.sk; 2022)
NSCLC	81,31%	4 313	2 565	
Testovaní PD-L1	90,00%	3 881	2 308	
PD-L1 nad 50 %	19,81%	769	457	
EGFR/ALK neg	76,15%	586	348	
V štádiu Ia-IIb - prevalentní	■■■	■■■	■■■	
V štádiu IIb-IIIa - incidentní	■■■	■■■	■■■	
Ročná progresia z prevalentných zo štádií IIb - IIIa	33,77%	■■■	■■■	
Pacienti s vysokým rizikom rekurencie	85,29%	■■■	■■■	
Podiel pacientov s kompletnou resekciou	50%	■■■	■■■	
Podiel pacientov na platinovej adjuvantnej liečbe	74,53%	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
ECOG 0-1	100%	■■■	■■■	
Spolu v roku 2022		■■■	■■■	

* 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.

** Pacienti novodiagnostikovaní v danom roku.

Zdroj: [16, 51, 22] prepočty NIHO

Tabuľka 27. Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO

	Rok 0	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
noví pacienti	■	■	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu	-	77%	85%	85%	85%	85%	85%
Novoliečení pacienti	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [16, 22], prepočty NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by bola zachovaná úhrada požadovaná DR, ktorá je zároveň nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq, resp. hrubý aj čistý dopad na rozpočet v tretí rok vo výške ■ eur. Odhad je spojený s miernou mierou neistoty, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, ako aj penetrácie trhu.

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq, resp. hrubý aj čistý dopad na rozpočet v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ eur.

Tabuľka 28. Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (3 890,77 eur)	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave ■	■	■	■	■	■

* DR predpokladá náklady na BSC vo výške 0 eur.

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

Tabuľka 29. Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■
Počet balení	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (3 890,77 eur)	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave ■	■	■	■

* DR predpokladá náklady na BSC vo výške 0 eur.

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a 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?

7.1. Etická analýza

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

ATZ preukázal pre skupinu pacientov v zmysle PICO klinicky relevantný prínos pre celkové prežívanie v porovnaní so zaužívanou liečbou na Slovensku. To predstavuje pre dospelých pacientov vhodných na liečbu príležitosť pre možné zlepšenie ich zdravotného stavu a predĺženie života. ATZ predstavuje v tomto zmysle pokrok v liečbe dospelých pacientov v adjuvantnej liečbe NSCLC po predchádzajúcej resekcii a liečbe chemoterapiou na báze platiny. Vzhľadom na vyšší výskyt nežiaducich udalostí môže byť liečba s ATZ horšie znášaná, avšak podľa EMA v predmetnej indikácii prevažujú prínosy nad rizikami. Ďalej sme okrem kritérií zaradenia a vylúčenia do klinickej štúdie IMpower010 sme neidentifikovali etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

V ponímaní etických princípov je podľa vyjadrenia odborníka schválenie ATZ v adjuvantnej liečbe veľmi žiaduce, keďže umožní zachovať kontinuitu v snahách zlepšiť zachytenia pľúcneho karcinómu tým, že sa zvýši pravdepodobnosť dosiahnutia kompletnej remisie. Odborník má za to, že týmto spôsobom bude dosiahnutý vyšší počet kompletných remisii, veľa pacientov po ukončení liečby môže žiť plnohodnotný život. Podľa odborníka je liečba pokročilého karcinómu pľúc náročná a v metastatickom štádiu nevyliciteľná.

Odborník považuje za veľmi potrebné mať možnosť používať ATZ v liečbe, nakoľko je celosvetová snaha dosiahnuť lepšie výsledky u tohto vysoko smrteľného ochorenia.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Podľa vyjadrenia odborníka doteraz neexistuje kategorizovaná alternatíva tejto adjuvantnej liečby. Podľa odborníka dáta z klinickej štúdie IMpower010 poukazujú na jednoznačný benefit z adjuvantnej liečby ATZ. Bezpečnostný profil lieku je veľmi dobrý, čo je tiež dôležitý parameter pri adjuvantnej liečbe.

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 6.

Preukázané prínosy sú limitované kritériami pre zaradenie a vylúčenie z klinickej štúdie IMpower010. 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. Podľa odborníka pacienti vo všetkých skúmaných štádiách ochorenia IIA-IIIa mali benefit z liečby približne rovnako.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. 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 nachystané 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 Tecentriq sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podať počas 30 minút.

V porovnaní so súčasným štandardom BSC bez aktívnej liečby („čakať a pozorovať“) predstavuje liek Tecentriq v adjuvantnej liečbe dodatočnú záťaž na poskytovanie zdravotnej starostlivosti. Vzhľadom na pravidelné podávanie ATZ vo forme i.v. infúzie je potrebná návšteva onkologickej ambulancie, ktorá má zabezpečenú riadnu prípravu a podávanie cytostatík.

Predpokladá sa, že liečba ATZ v adjuvantnej liečbe povedie k vyššiemu počtu pacientov v remisii, čo môže mať za následok šetrenie zdrojov v poskytovaní zdravotnej starostlivosti pacientov v rekurencii.

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 [21, 180].

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

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať hematológ alebo 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.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

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

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

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

Podľa osloveného odborníka nie sú v súčasnosti rozdiely v prístupe medzi pacientmi, keďže doteraz neexistuje kategorizovaná alternatíva tejto adjuvantnej liečby.

7.3.3. 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, resp. v dobe podávania infúzie v porovnaní so súčasným štandardom BSC bez aktívnej liečby („čakať a pozorovať“).

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.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti podľa pacientskej 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“.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

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 4.3, 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.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení

niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení 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.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

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

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, 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

Grajcarová, L., Tomek, F., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO.

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.

8. 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] Postmus PE et al.; Early and locally advanced NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2017; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42150-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42150-9/fulltext)
- [7] ESMO; Early and locally advanced NSCLC: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy; 1.9.2021; <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
- [8] 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/>
- [9] 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/>
- [10] Union for International Cancer Control; použité v 11/2022; <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
- [11] Liga proti rakovine; Nematobunkový karcinóm pľúc; použité v 11/2022; <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nematobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [12] ESMO-MCBS; Atezolizumab; použité v 01/2023; <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1>
- [13] NCCN; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer; Version 5.2022; Sep 26 2022.
- [14] 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
- [15] EMA; Tecentriq; použité v 12/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
- [16] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku Tecentriq; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [17] NICE; Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer; Technology appraisal guidance [TA823]; 28.9.2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta823/chapter/1-Recommendations>
- [18] SÚKL; Rozhodnutí. Tecentriq; správni řízení SUKLS180669/2022;použité v 12/2022 <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS180669%2F2022>
- [19] Clinicaltrials.gov; Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]; použité v 01/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486718?term=02486718&draw=2&rank=1>
- [20] Felip E et al.; Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Oct 9; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02098-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02098-5/fulltext)

- [21] EMA; Assessment report – Tecentriq, Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0064; 22.4.2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [22] SÚKL; Strukturované podání. Tecentriq. SUKLS180669_2022; použité v 04/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS180669%2F2022>
- [23] NICE; Single Technology Appraisal Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer [ID3852] Committee Papers; použité v 01/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta823/evidence/committee-papers-pdf-11201685661>
- [24] SÚKL; Hodnotiaci správa Tecentriq SUKLS180669_2022; použité v 01/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS180669%2F2022>
- [25] SÚKL; Tecentriq; Přehled léčiv; použité v 04/2023; https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0222461.
- [26] Scottish Medicines Consortium; Atezolizumab (Tecentriq); použité v 04/2023; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2492/>.
- [27] CADTH; atezolizumab; použité v 04/2023; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0269%20Tecentriq%20for%20NSCLC%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-Final-meta.pdf>.
- [28] HAS; TECENTRIQ (atézolizumab) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC); použité v 04/2023; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3406124/en/tecentriq-atezolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpcc.
- [29] IQWiG; [A22-67] Atezolizumab (NSCLC) – Benefit assessment according to § 35a SGB V; použité v 04/2023; <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-67.html>.
- [30] Nakamichi, S., Horinouchi, H., Asao, T., Goto, Y., Kanda, S., Fujiwara, Y., et al. Comparison of radiotherapy and chemoradiotherapy for locoregional recurrence of non-small cell lung cancer developing after surgery. *Clinical Lung Cancer* 2017; 6: e441-e448; použité v 04/2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583380/>.
- [31] Kruser, T., McCabe, B., Mehta, M., Khuntia, D., Campbell, T., Geye, H., & Cannon, G. Reirradiation for locoregionally recurrent lung cancer: outcomes in small cell and non-small cell lung carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology* 2014; 1:70-76.; použité v 04/2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357968/>.
- [32] 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 04/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342>.
- [33] Clinicaltrials.gov; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy (OAK); použité v 04/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227>.
- [34] Wong, M. L., McMurry, T. L., Stukenborg, G. J., Francescatti, A., Amato-Martinez, C., Schumacher, J. R., et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*; 02:108-117.;2016; použité v 04/2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987578/>.
- [35] Sonoda, D., Matsuura, Y., Ichinose, J., Nakao, M., Ninomiya, H., Mun, M., et al. Ultra-late recurrence of non-small cell lung cancer over 10 years after curative resection. *Cancer Management and Research*;11: 6765–6774.; 2019; použité v 04/2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6648654/>.
- [36] Janssen-Heijnen, M., van Steenberghe, L., Steyerberg, E., Visser, O., De Ruyscher, D., & Groen, H. Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Thoracic Oncology* 2012; 7(3): 496-502.; použité v 04/2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246194/>.
- [37] NICE; Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation; 2019; použité v 04/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578>.
- [38] Clinicaltrials.gov; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower150); použité v 04/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02366143>.
- [39] Tomek, F., Grajcarová, L., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; 2023; Bratislava: NIHO použité v 04/2023; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>

- [40] Bačik, A., Tomek, F., Grajcarová, L., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26B; 2023; Bratislava: NIHO; použité v 04/2023; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [41] Ara, R., & Brazier, J. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value in Health*; 14(4): 539-545; 2011.
- [42] Jang, R., Isogai, P., Mittmann, N., Bradbury, P., Shepherd, F., Feld, R., & Leighl, N. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*; 12: 1953-7; 2010.
- [43] Chouaid, C., Agulnik, J., Goker, E., Herder, G., Lester, J., Vansteenkiste, J., et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*; 8: 997-1003; 2013.
- [44] van den Hout, W., Kramer, G., Noordijk, E., & Leer, J. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*; 98(24): 1786-94; 2006.
- [45] Prewett SL, Aslam S, Williams MV, Gilligan D. The management of lung cancer: a UK survey of oncologists. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*; 24(6):402-9.; 2012.
- [46] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov k 1.4.2023; <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [47] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP and rámec kategorizácie k 20.3.2023; https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/zoznam_nad_ramec_20mar2023.zip.
- [48] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; použité v 04/2023; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>.
- [49] Merck Sharp & Dohme B.V.; Farmakoekonomický rozbor; Keytruda (ID 14082); použité v 04/2023; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14082>.
- [50] MZ SR; Základné sadzby pre rok 2023; Centrum pre klasifikačný systém; použité v 04/2023; https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243.
- [51] NICE; Resource impact report: Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small cell lung cancer (TA705); 2021; použité v 04/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/resources/resource-impact-report-pdf-9137210797>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka

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

- **Indikácia A:** adjuvančná 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 nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- 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	zástupca prednostu ■
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	
<p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>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).</p> <p>2. 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.</p> <p>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.</p> <p>3. 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:0,42, čo znamená 58% zníženie rizika smrti u IIA-IIIa štádia ochorenia. Výsledky sú jedinečné a excelentné.</p> <p>Indikácia B: Klinicky významná odpoveď na liečbu imunoterapiou v prvej línii je dokázaná.</p> <p>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.</p> <p>4. 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.</p> <p>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 „ ušit' na mieru“, teda vybrať najvhodnejší liek.</p> <p>Indikácia C: Efekt imunoterapie nezávisle od expresie PDL1 je veľkou šancou pre pacientov, ktorí mali progresiu na liečbe chemoterapiou. V súčasnosti v SR neexistuje možnosť žiadnej podobnej liečby hradenej zo zdravotného poistenia.</p>
A0023	
1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?	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 splňajú

<p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>kritériá positivity PDL1 nad 50% vrátane. Hrubý odhad 35-40 pacientov za rok.</p> <p>Indikácia B: Počty pacientov v celej SR nemám k dispozícii, ale nakoľko sa v tejto indikácii používa podobný liek, tieto počty pacientov zostávajú.</p> <p>Indikácia C: Počet pacientov bude v tomto segmente liečby postupne klesať, pretože budú mať pacienti možnosť liečby imunoterapiou v prvej línii.</p> <p>2. Indikácia A: Pacienti vo všetkých skúmaných štádiách ochorenia IIA-IIIa mali benefit z liečby približne rovnako .</p> <p>Indikácia B: Nepoznám také podskupiny. Naopak imunoterapia je veľmi dobre tolerovaná.</p> <p>Indikácia C: Imunoterapia nie je vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave.</p>
<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.</p> <p>Indikácia B: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách.</p> <p>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. 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 línii liečby pokročilého a metastatického karcinómu pľúc veľmi záleží na výkonnostnom stave pacienta. Ďalšie liečby sú paliatívne, často monoterapie.

<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 remisií, 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 žiaduce, pretože sa v klinickej praxi stretávajú klinickí onkológovia s osudmi pacientov, ktorí si zakúpia liečbu a ukončujú ju predčasne pre 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. Indikácia B: Kategorizovanú liečbu atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ. 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>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<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.

	<ul style="list-style-type: none"> Indikácia C: Liečba v druhej línii atezolizumabom je chýbajúci článok v kontinuite komplexnej liečby.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> Moderná adjuvantná liečba s atezolizumabom je pilierom úspechu dosahovania kompletných remisí 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. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo atezolizumab (liek Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte 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	
<p>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?</p>	<p>Zmena psychického stavu – bez vyhľadania psychologickéj pomoci</p>
<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? 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>
Diagnostika a cesta pacienta	
<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 získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Nebránim sa modernému spôsobu liečby</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	

<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte 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!	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ATZ komunikovali prostredníctvom 4 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 3 e-mailových komunikácií. Tohto hodnotenia sa týkala 1 výzva a 1 e-mailová komunikácia. Priebeh 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 4 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 7.3.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 3.4.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Zahrnúť do ekonomického modelu liečivo pembrolizumab do 1. línie následnej liečby NSCLC v metastatickom stave (ďalej len NSCLC 1L) po adjuvantnej liečbe v ramene best supportive care (BSC).	DR zahrnul liečivo pembrolizumab do 1L MR-liečba v ramene BSC v zastúpení [REDACTED] s nákladmi na balenie podľa verejnej úhrady v ZKL. DR uvádza, že hodnotení NICE sa odhaduje, že 61 % (33 % v monoterapii a 28 % v kombinácii s chemoterapiou) sa lieči pembrolizumabom. Otázka použitia PD-L1 po predchádzajúcej liečbe skupinou s podobným účinkom (t. j. PD-L1) je široko diskutovaná. Zatiaľ nie je jasné, či sa imunoterapia môže používať sekvenčne. V prípade použitia pokročilej imunoterapie (ATZ) v adjuvantnej liečbe bude nepochybne záležať na čase do relapsu/metastatického štádia a na čase od ukončenia adjuvantnej liečby. Je však zrejmé, že v porovnaní ramene (t. j. v tomto prípade BSC) bude liečba PD-L1 častejšia, čo zníži výsledný ICER/QALY pre ATZ oproti BSC. Neuvažovanie o pembrolizumabe pri liečbe metastatického ochorenia (ako sa uvádza v predloženej dokumente) je teda veľmi konzervatívne.	Odpoveď akceptujeme. Aktualizovaný model sme ďalej považovali za základný scenár. Predpoklad o tom, že pacienti nebudú liečení imunoterapiou po predchádzajúcej liečbe ATZ, považujeme za neistý. Odborník, ktorého konzultoval NIHO, uviedol, že sa prikláňa k retreatmentu po 18 mesiacoch, avšak vzhľadom na nízky počet pacientov v danej indikácii je ťažké stanoviť počet pacientov vhodných na retreatment imunoterapiou. Viac v časti 5.2.4.

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 3

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.3.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 17.3.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetliť dôvod, prečo bolo liečivo paklitaxel (+cisplatina) zahrnuté v prvej línii následnej liečby po adjuvantnom režime (indikácia A), zatiaľ čo v samostatnej indikácii B) NSCLC 1L nevystupuje ako komparátor liečiva ATZ.	DR vysvetlil, že rôzne režimy boli určené na základe prieskumu slovenských lekárov. Uviedol tiež, že ide o dve rôzne skupiny pacientov s rôznym stupňom predliečenia, v dôsledku čoho užívajú rôznu liečbu v podobnom zdravotnom stave.	Odpoveď akceptujeme.
Poskytnúť publikáciu Ondrušová, M., Bónová M.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov pľúc na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia,	DR neposkytol publikáciu, keďže ňou nedisponuje a odporučil sa v rámci konania o žiadosti Keytruda obrátiť na MZ SR.	Odpoveď akceptujeme. Publikáciu sme nemali k dispozícii, keďže bola súčasťou obchodného tajomstva DR lieku Keytruda k už ukončenému konaniu.

<p>www.pharmin.sk, 2022. Publikácia bola uvedená ako zdroj nákladov na zdravotné stavy v žiadosti Keytruda (ID 14082).</p>		
<p>Poskytnúť názvy pracovísk odborníkov, ktorí poskytnú vstupy do prieskumu o počte pacientov v adjuvantnej liečbe NSCLC.</p>	<p>DR poskytol názvy pracovísk.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Poskytnúť publikáciu Manser, R., Wright, G., Byrnes, G., Hart, D., Conron, M., Carter, R., et al. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. Lung Cancer 2006; 2:217-29. Publikácia slúži ako jeden z potenciálnych zdrojov utility v modeli a nebola verejne dostupná.</p>	<p>DR poskytol vyžiadanú publikáciu.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>