

Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

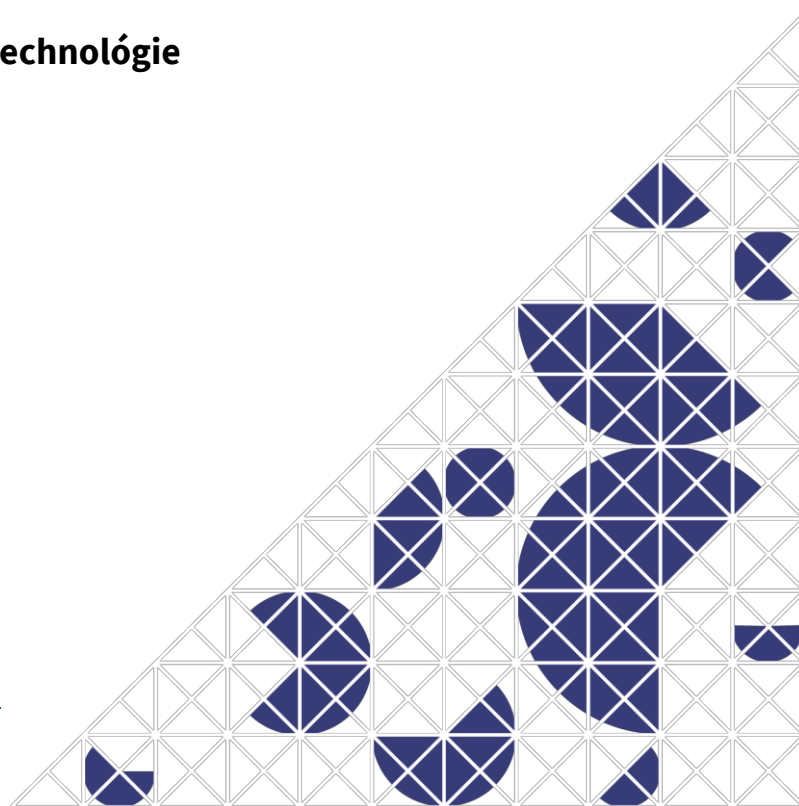
Číslo žiadosti:
26645

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: 26C /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Kritéria pre zaradenie do hodnotenia	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	34
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	39
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	39
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	40
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	56
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	60
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	61
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	61
6.2. Základný scenár predložený DR	61
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	64
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	68
7.1. Etická analýza	68
7.2. Organizačné aspekty	69
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	70
7.4. Právne aspekty.....	70
8. Zdroje	73
9. Apendix	76
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	76
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	76
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	81
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	85
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	85
9.6. Validita klinických štúdií.....	88

Tabuľky

Tabuľka 1 PICO – Kritéria pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: TNM klasifikácia NSCLC podľa AJCC/UICC.....	18
Tabuľka 3 Zloženie liečby v 2. línii u pacientov s NSCLC štádium IIIB a IV bez EGFR a ALK mutácií	24
<i>Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií</i>	28
Tabuľka 5 Prehľad vybraných charakteristík populácie ITT štúdie OAK.....	29
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateli mortalita v populácii ITT850.....	29
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateli mortalita v populácii ITT1225.....	30
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateľoch pre morbiditu v populácii ITT850.....	32
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateľoch pre morbiditu v populácii ITT1225.....	32
Tabuľka 10 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR OS ATZ vs. erlotinib, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull).....	33
Tabuľka 11 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR PFS ATZ vs. erlotinib, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull).....	33
Tabuľka 12 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR OS ATZ vs. pemetrexed, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull).....	33
Tabuľka 13 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR PFS ATZ vs. pemetrexed, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull).....	34
Tabuľka 14 Prehľad nežiaducich udalostí v štúdiu OAK podľa závažnosti	35
Tabuľka 15 Prehľad AE s frekvenciou $\geq 10\%$ v niektorom z ramien štúdie OAK podľa typu a závažnosti.....	35
Tabuľka 16 Rozdiel v celkovom prežívaní medzi ATZ a docetaxelom v štúdiu OAK pre rôzne DCO vyjadrený v p.b.	42
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ukazovateli OS pre spojený model ATZ a docetaxel.....	43
Tabuľka 18: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ukazovateli PFS pre ATZ a docetaxel	46
Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ukazovateli TTD* pre ATZ a docetaxel	49
Tabuľka 20: Prehľad hodnôt utilít použitých v ekonomickom modeli	51
Tabuľka 21 Zloženie následnej liečby podľa DR	53
Tabuľka 22 Zloženie následnej liečby podľa NIHO	53
Tabuľka 23 Výsledky základného scenára predloženého DR	56
Tabuľka 24 Výsledky podľa ekonomického modelu podľa NIHO – scenár A	58
Tabuľka 25 Výsledky podľa ekonomického modelu podľa NIHO – scenár B	59
Tabuľka 26: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	59
Tabuľka 27 Výpočet cieľovej populácie podľa DR.....	62
Tabuľka 28: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR	62
Tabuľka 29 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	63
Tabuľka 30 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	63
Tabuľka 31 Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO	64
Tabuľka 32 Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO	65
Tabuľka 33 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch – scenár A.....	66
Tabuľka 34 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach – scenár A	66
Tabuľka 35 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch – scenár B	67
Tabuľka 36 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach – scenár B	67
Tabuľka 37: NMA ISPOR dotazník.....	88

Obrázky

Obrázok 1 Algoritmus liečby SCC štádium IV.....	20
Obrázok 2 Algoritmus liečby NSCC štádium IV bez genetických mutácií	20
Obrázok 3 Algoritmus liečby NSCLC IV. štádium	21
Obrázok 4 OAK K-M krivka pre OS v populácii ITT1225 (DCO 23.1.2017)	30
Obrázok 5 OAK K-M krivka pre OS v populácii ITT1225 (DCO 9.1.2019)	31
Obrázok 6 OAK K-M krivka pre OS v populácii ITT1225 (DCO 23.1.2017) adjustované metódou RPSFTM.....	31
Obrázok 7 Parametrizácie OS a KM dáta pre ATZ	44
Obrázok 8 Parametrizácie OS a KM dáta pre docetaxel	44
Obrázok 9 Modelovaný priebeh všetkých kriviek OS a KM dáta pre ATZ a docetaxel	45
Obrázok 10 Parametrizácie PFS a KM dáta pre ATZ	47
Obrázok 11 Parametrizácie PFS a KM dáta pre docetaxel.....	47
Obrázok 12 Modelovaný priebeh všetkých kriviek PFS a KM dáta pre ATZ a docetaxel.....	48

Obrázok 13 Parametrizácie TTD* a KM dáta pre ATZ	50
Obrázok 14 Parametrizácie TTD* a KM dáta pre docetaxel.....	50
Obrázok 15 Modelovaný priebeh všetkých kriviek TTD* a KM dáta pre ATZ a docetaxel.....	51

Použité skratky

AE	adverse events - nežiaduce udalosti
AIC	Akaike information criterion - Akeikeho informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee on Cancer - Americký spoločný výbor pre rakovinu
ALK	Anaplastic lymphoma kinase - anaplastická lymfómová kináza
ATZ	atezolizumab
BIC	Bayesian information criterion - Bayesiánske informačné kritérium
BSA	Body Space Area - telesný povrch
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	Confidence Interval - interval spoľahlivosti
CRT	chemorádioterapia
CT	computed tomography - počítačová tomografia
DCO	data cut-off - vyhodnotenie údajov ku konkrétnemu dňu
DIC	deviation information criterion - informačné kritérium odchýlky
DOR	duration of response - trvanie odpovede
DR	držiteľ registrácie
EBUS	endoscopic bronchial ultrasound - endobronchiálna ultrasonografia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EGFR	epidermal growth factor receptor - receptor faktora rastu epidermy
EGFR WT	EGFR wild type - nádory EGFR divokého typu
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu
ESMO-MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale - ESMO stupnica veľkosti klinického prínosu
EUS	endoscopic ultrasound - ezofageálna ultrasonografia
FER	farmako-ekonomický rozbor lieku
FP	frakčný polynóm
gengamma	generalizovaná gamma
HR	hazard ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life - kvalita života súvisiaca so zdravím
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use - Výbor pre lieky na humánne použitie
CHT	chemoterapia
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IgG1	ľudský imunoglobulín G1
IO	indikačné obmedzenie
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Medzinárodná spoločnosť pre farmakoekonomiku a výskum výsledkov
ITT	intention to treat - populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
K-M	Kaplan-Meier
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
NMA	Network Meta Analysis - sieťová metaanalýza
NOR	Národný onkologický register
NSCC	non-squamous cell carcinoma - neskvamocelulárny karcinóm
NSCLC	non small cell lung carcinoma - nemalobunkový karcinóm pľúc
OAHTA	databáza jednotkových nákladov Ministerstva zdravotníctva SR
ORR	objective response rate - miera objektívnej odpovede

OS	Overall survival - celkové prežívanie
p.b.	percentuálny bod
PD-L1	programmed cell death protein 1 ligand - ligan receptora programovanej bunkovej smrti 1
PET	pozitrónová emisná tomografia
PFS	Progression free survival - prežívanie bez progresie
PS	performance status - výkonnostný stav
PSM	Partition survival model - model rozdeleného prežívania
RCTs	Randomised controlled trials - randomizované kontrolované štúdie
RE	random effect - náhodný efekt
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Models
RT	rádioterapia
SCC	squamous cell carcinoma - skvamocelulárny karcinóm
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv - český Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TC	Tumor cells - nádorové bunky
TNM	z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis - klasifikácia zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz
TRAE	Treatment-related adverse events - nežiaduce udalosti spojené s liečbou
TTD	Time to confirmed deterioration - čas do zhoršenia príznakov
TTD*	Time to treatment discontinuation - čas do ukončenia liečby
UICC	Union for International Cancer Control - Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Tecentriq** v indikácii monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) po predchádzajúcej chemoterapii, v prípade NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK aj po cielenej liečbe, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie úhrady podľa návrhu nižšie a neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne [redacted] eur za balenie, čo zodpovedá [redacted] zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z., [redacted].

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

V prípade, [redacted] NIHO odporúča nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Tecentriq, pokiaľ DR neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [redacted] eur za balenie, čo zodpovedá [redacted] zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.. Zároveň, z dôvodu vysokej miery neistoty pri odhadovaní dlhodobého prínosu odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške [redacted], čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur.

Odporúčame úpravu nasledujúcich viet v indikačnom obmedzení (doplnenie zvýraznených častí, odstránenie preškrtnutých):

- „Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC **po progresii** po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cieleňú liečbu. Terapia je hradená do ~~potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov~~ **straty klinického prínosu** alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity.“

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 0-2.“

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. Ochorenie je často zacytené až v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu, keď už nie je vyliečiteľné. Liečba sa preto zameriava na predĺženie prežívania a zvýšenie kvality života 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 lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii,** keďže liečba imunoterapiou v uvedenej indikácii nie je dostupná. Preto ju považuje za chýbajúci článok v kontinuite komplexnej liečby.
- **NIHO navrhuje zvážiť úpravu indikačného obmedzenia (IO) tak, aby liečba:**
 - **bola hradená pacientom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou,** nakoľko klinické dôkazy sú dostupné iba pre pacientov ktorí boli zaradení do štúdie na základe podmienky progresie počas alebo

a PFS a použitia nepriameho porovnania s komparátorom docetaxel. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur teda zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a ■ dosahuje ATZ podľa NIHO nastavenia najvyšší ICUR voči erlotinibu, vo výške 67 782 €/QALY, pričom prahová hodnota je 54 326 € / 1 QALY. **Aby bol ATZ nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť v tomto prípade maximálne vo výške vo výške ■ eur**, čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 890,77 eur. Výsledok NIHO je rovnako spojený z rovnakou mierou neistoty z rovnakých dôvodov ako v scenári A. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur, teda zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade.

- **V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a ■ - scenár A:**
 - Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
 - Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur.

- V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a ■ - scenár B:**
- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
 - Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii.

Dopad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, ako aj penetrácie trhu.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo atezolizumab (liek TECENTRIQ) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo atezolizumab (liek TECENTRIQ) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva atezolizumab (liek TECENTRIQ)?

1.2. Kritéria pre zaradenie do hodnotenia

Kritériá pre zaradenie relevantných klinických štúdií do hodnotenia sú sumarizované v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 1).

Tabuľka 1 PICO – Kritéria pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) po predchádzajúcej chemoterapii. • MKCH-10¹: C34.- • MeSH²: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cieľnú liečbu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cieľnú liečbu. • Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: „ONK“
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti PD-L1, vytvorená technológiou rekombinantnej DNA a upravená technológiou génového inžinierstva. Atezolizumab má uvoľňovať PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede, vrátane reaktívacie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky.

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

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

³ [EMA](#) z angl. European Medicine Agency – Európska lieková agentúra

	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab sa podáva vo forme intravenózneho infúzie 1200 mg každé tri týždne. Dĺžka podávania je podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) do straty klinického prínosu alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. • Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. • MeSH: atezolizumab
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel je rastlinný alkaloid, antineoplastická látka s cytotoxickým účinkom. • Erlotinib je inhibítor tyrozínkinázy EGFR vyvolávajúci apoptózu. • Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cieleňé na viaceré enzymatické systémy. <p>MeSH: Docetaxel, Erlotinib Hydrochloride, Pemetrexed</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) • DOR (duration of response; dĺžka trvania objektívnej odpovede na liečbu) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (Health-related quality of life; so zdravím spojená kvalita života) meraná cez dotazník EQ-5D-3L⁴; EORTC QLQ-C30⁵; EORTC QLQ-LC13⁶ • TTD (Time to deterioration; čas do zhoršenia príznakov)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ [EQ-5D](#) = dotazník vypracovaný EuroQolGroup (z angl. European Quality of Life Five Dimension)

⁵ EORTC QLQ-C30 je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) s 30 otázkami pre zhodnotenie kvality života onkologických pacientov.

⁶ EORTC QLQ-LC13 je doplnkový modul dotazníka EORTC QLQ-C30 s 13 otázkami špecifickými pre rakovinu pľúc.

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 (NICE⁷, SÚKL⁸, CADTH⁹).
- 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, CADTH).
- 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?

⁷ National Institute for Health and Care Excellence

⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

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

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol dňa 15.2.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov.

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie OAK bolo vypracované na základe hodnotenia NICE. Hodnotenie kvality a rizika skreslenia nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia CADTH.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

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

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

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

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002)

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 expresie ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1), ktorý blokuje spustenie imunitnej kaskády namierenej proti nádorovej bunke [3].

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

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

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Väčšina pacientov má v čase diagnózy klinické príznaky. Klinické príznaky rozdeľujeme na **miestne** (kašeľ, bolesť hrudníka, dýchavičnosť, vykašliavanie krvi), **príznaky z obštrukcie priedušky** (bronchopneumónia, absces pľúc, bronchiektázia a z nich vyplývajúca zvýšená telesná teplota, produktívny kašeľ, pohrudnicový výpotok a úbytok hmotnosti), **príznaky v dôsledku metastáz** (syndróm hornej dutej žily, bolestivé zmeny kostí, zachrípnutie,

neurologické prejavy) a **paraneoplastické príznaky** (slabosť, chudnutie, nechutenstvo, kožné, nervosvalové, kostrové, srdcovocievne, hematologické a ektopická produkcia hormónov – pri NSCLC je menej častá) [1, 2].

Prvým pozorovaným príznakom, ktorý priviedol pacienta k lekárovi bolo podľa patientskej organizácie sťažené dýchanie.

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

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) odporúča pre **stanovenie diagnózy NSCLC [6, 7, 8]:**

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

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

- 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 [9]. V súčasnosti je aktuálna 8. verzia TNM klasifikácie publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) [10] a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC) [11]. Jednotlivé štádiá sú zjednodušene popísané v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 2).

Tabuľka 2: TNM klasifikácia NSCLC podľa AJCC/UICC

Štádium	Skratka TNM stavu	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIB	T1-2N1M0 alebo T3N0M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0 alebo T3N1M0 alebo T4N0-1M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIB	T1-2N3M0 alebo T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz.
IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz.
IVA	TnNm1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník.
IVB	TnNm1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [9, 12]

Odborník uviedol, že ochorenie je diagnostikované biopsiou: bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Slovenské národné štandardné postupy neexistujú, ale odborníci sa riadia odporúčaniami ESMO.

Pacientska organizácia uviedla skúsenosť s diagnostikou na základe odberov krvi, CT s kontrastom a výteru z nosohltana.

Liečba pacienta (A0025)

Odporúčania ESMO rozlišujú liečbu lokálne pokročilého NSCLC a metastatického NSCLC.

Lokálne pokročilý NSCLC (štádium III) [6, 7]

ESMO odporúčania pre liečbu lokálne pokročilého NSCLC v prvom rade rozlišujú na resekovateľný NSCLC (cieľom je úplné vyoperovanie nádoru, po ktorom nasleduje adjuvantná liečba) a neresekovateľný NSCLC (operáciou nie je možné nádor úplne odstrániť).

Odporúčania ESMO pre liečbu neresekovateľného lokálne pokročilého NSCLC:

- Súbežná chemorádioterapia (CRT) je liečbou voľby u pacientov hodnotených ako neresekovateľných v štádiu IIIA a IIIB. Ak súbežná CRT nie je z akéhokoľvek dôvodu možná, sekvenčná chemoterapia (CHT) nasledovaná definitívnou rádioterapiou (RT) predstavuje platnú a účinnú alternatívu.
- Pri absencii kontraindikácií by optimálna CHT kombinovaná s ožarovaním v štádiu III NSCLC mala byť založená na cisplatine. Neexistujú žiadne pevné závery podporujúce karboplatinu v monoterapii ako senzibilizátora žiarenia.
- Zahájenie podávania durvalumabu v priebehu 1-42 dní po ukončení súbežnej CRT sa odporúča u pacientov, u ktorých ochorenie neprogredovalo po CRT na báze platiny, a ktorých úroveň expresie PD-L1 je na $\geq 1\%$ nádorových buniek
- V štádiu III NSCLC v súčasnosti nie je v bežnej terapeutickej praxi odporúčaná cieľená liečba (špecifická pre onkodriver mutácie (EGFR, ALK a iné))

Metastatický NSCLC

Pre určenie najvhodnejšej liečby je podľa odporúčaní ESMO potrebné zvážiť histológiu, molekulárnu patológiu, vek, výkonnostný stav, komorbidity a pacientove preferencie [8]. Algoritmus rozhodovania o liečbe podľa ESMO je uvedený nižšie, pre skvamocelulárny karcinóm (z angl. squamous cell carcinoma, SCC) (viď Obrázok 1) a pre neskvamocelulárny karcinóm (z angl. non-squamous cell carcinoma, NSCC) (viď Obrázok 2).

ESMO odporúča dôkladné sledovanie, aspoň každých 6–12 týždňov po liečbe prvej línie, aby sa umožnilo včasné začatie liečby druhej línie, ale malo by závisieť od individuálnych možností opakovanej liečby [8].

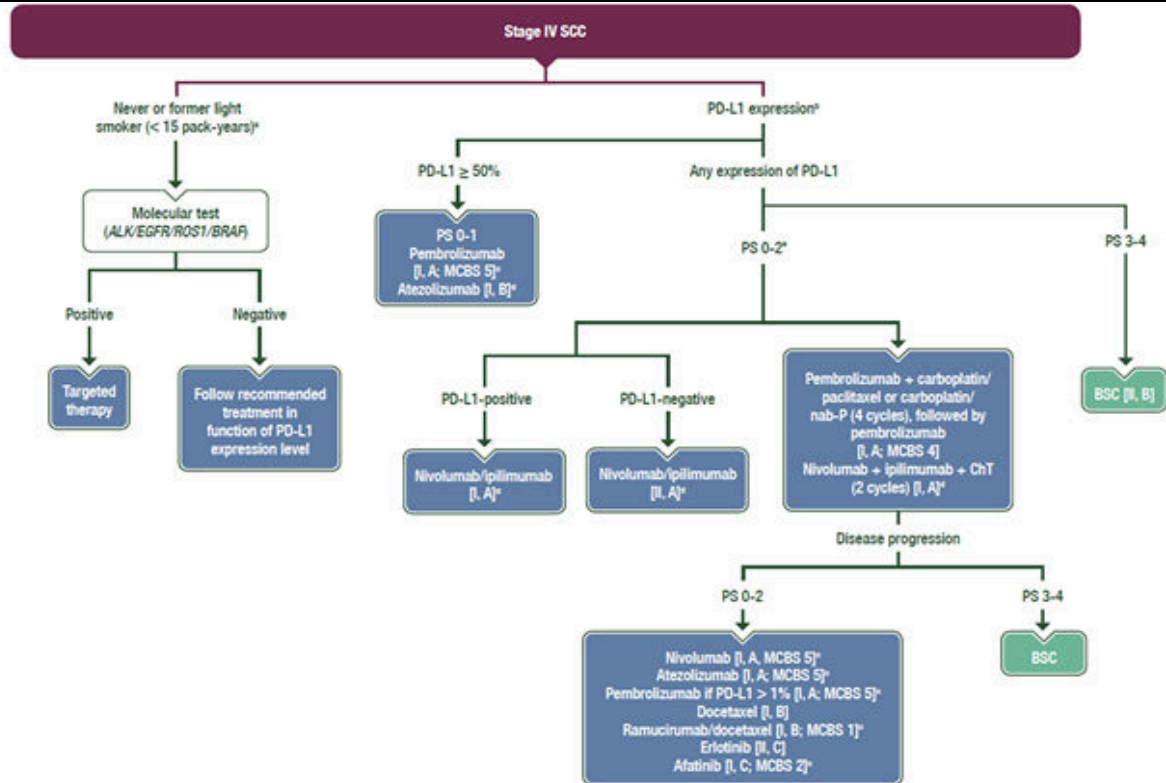
Odporúčania ESMO pre systémovú liečbu druhej línie metastatického NSCLC bez onkodriver mutácií (EGFR, ALK a iné) [8]:

- Progredujúcim pacientom po prvolíniovej terapii s výkonnostným stavom 0-2 (z angl. performance status, PS) by mala byť ponúknutá druholíniová liečba bez ohľadu na podávanie udržiavacej liečby.
- V každej zo štúdií fázy III v druhej línii (nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab (ATZ) verus docetaxel) existuje všeobecný trend vyššej účinnosti PD-1/PD-L1 inhibítorov u pacientov s vyššou expresiou PD-L1 v porovnaní s pacientmi so žiadnou alebo nižšou expresiou PD-L1. Avšak aj neselektovaný pacienti môžu mať lepšie prežívanie a znášanlivosť s anti-PD-1/PD-L1 látkami v porovnaní s docetaxelom.
- Inhibítory PD-L1 a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab a ATZ) sú liečbou voľby pre väčšinu pacientov s pokročilým, predtým liečeným, PD-L1-naivným NSCLC, bez ohľadu na expresiu PD-L1
- Nivolumab je odporúčaný pri SCC aj NSCC (na Slovensku nie je zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL))
- Pembrolizumab je odporúčaný u pacientov s predtým liečeným NSCLC s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$ (na Slovensku nie je v uvedenej indikácii na základe ZKL hradený)
- ATZ je odporúčaný u pacientov s pokročilým NSCLC, predtým liečených jednou alebo dvomi líniami CHT
- Pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na imunoterapiu je odporúčaná druholíniová CHT – pemetrexed (len NSCC) alebo docetaxel
- Liečba môže byť predĺžovaná, ak je ochorenie kontrolované a toxicita je zvládnuteľná
- Nintedanib/docetaxel je možnosťou liečby u pacientov s adenokarcinómom progredujúcim po predchádzajúcej CHT alebo imunoterapii (nintedanib na Slovensku nie je zaradený v ZKL)
- Ramucirumab/docetaxel je možnosťou liečby u pacientov s NSCLC progredujúcim po prvolíniovej CHT alebo imunoterapii s PS 0–2 (ramucirumab na Slovensku nie je zaradený v ZKL)
- Erlotinib predstavuje potenciálnu možnosť liečby druhej alebo tretej línie najmä pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na imunoterapiu alebo na CHT druhej línie v neznámom stave EGFR alebo nádoroch EGFR divokého typu (z angl. EGFR wild type, EGFR WT)

V ESMO odporúčaní nemá miesto liečba monoterapiou ATZ u pacientov s metastatickým NSCLC s mutáciami EGFR alebo pozitivitou ALK [8].

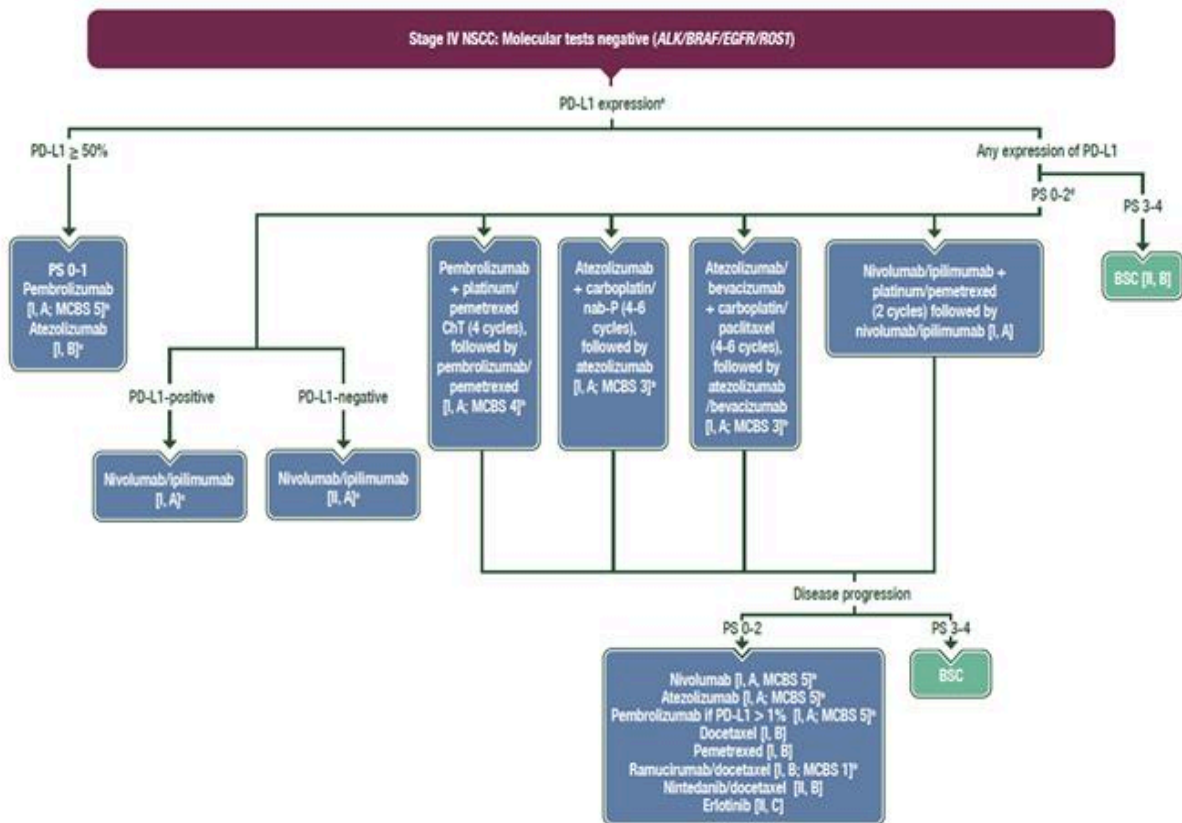
Podľa ESMO stupnice veľkosti klinického prínosu (z angl. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) má ATZ skóre 5 – najvyššie pre nekuratívnu liečbu v indikácii liečba SCC alebo NSCC štádia IIIB alebo IV pacientov, ktorí užívali jeden alebo dva chemoterapeutické režimy [13].

Obrázok 1 Algoritmus liečby SCC štádium IV



Zdroj: [8]

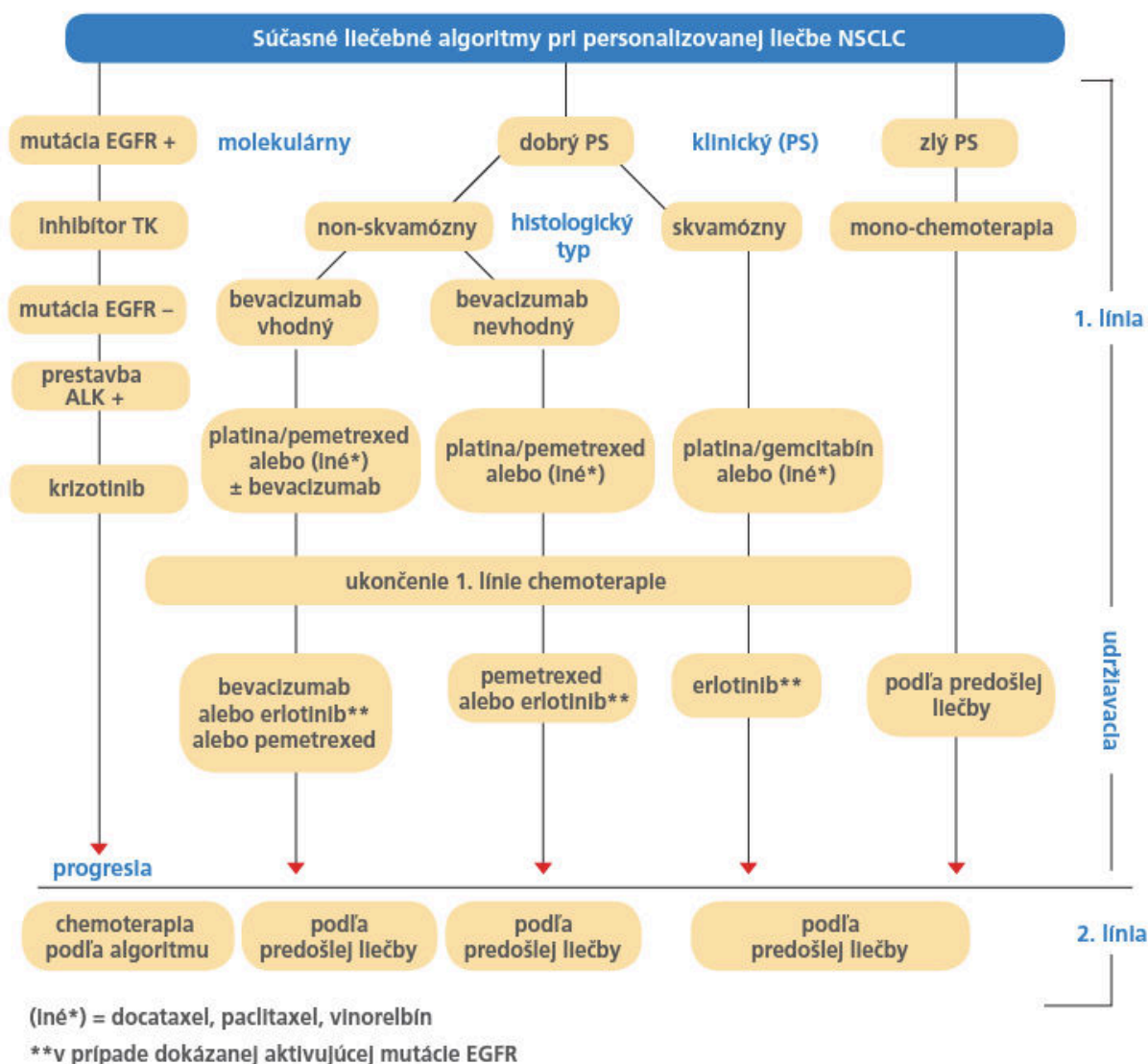
Obrázok 2 Algoritmus liečby NSCC štádium IV bez genetických mutácií



Zdroj: [8]

Slovenské odporúčania pre liečbu NSCLC upravuje národná smernica z roku 2016 [14]. Algoritmus rozhodovania o liečbe je uvedený nižšie (viď Obrázok 3).

Obrázok 3 Algoritmus liečby NSCLC IV. štádium



Zdroj: [14]

Odborník uviedol, že po zlyhaní druhej línie liečby veľmi závisí ďalšia liečba od výkonnostného stavu. Ďalšie liečby sú paliatívne, často monoterapie.

Podľa patientskej organizácie pozostáva liečba z viacerých chemoterapeutických režimov spojených s hospitalizáciami a následnej rádioterapie.

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) [15]

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 intravenózneho infúzie. Dávkovanie je určené v druhej línii NSCLC na 1200 mg každé 3 týždne. Dĺžka podávania je podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) do straty klinického prínosu alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity [17].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [16]

Tecentriq bol registrovaný v Európskej únii dňa 20.9.2017 ako monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu a **lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej CHT**. Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency, EMA) odporučila rozšírenie indikácie¹⁰:

- 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 dezináciu.

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 $\geq 5\%$.

¹⁰ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania Výboru pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po 67 dňoch.

- **NSCLC vo včasnem 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 cieľenej 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 cieľenú liečbu.
- **Malobunkový karcinóm pľúc:** Tecentriq v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu.
- **Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka:** Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 1\%$, a ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie.
- **Hepatocelulárny karcinóm:** Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [17]

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

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia 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 cieľenú liečbu.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: „ONK“

Navrhovaná indikácia je plne v súlade s indikáciou v SPC, rozdiel je v dĺžke trvania liečby (v SPC do straty klinického prínosu a v navrhovanej indikácii do progresie ochorenia).

3.2.4. Komparátory (B0001) [17]

Výber komparátorov DR odvodzuje z prieskumu na vybraných pracoviskách [18]. Podiel jednotlivých liečiv na liečbe druhej línie pacientov s NSCLC štádium IIIB a IV bez mutácií EGFR a bez positivity ALK zobrazuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 3). DR považuje za relevantných komparátorov 3 liečivá s najvyšším zastúpením v liečbe [17].

Tabuľka 3 Zloženie liečby v 2. línii u pacientov s NSCLC štádium IIIB a IV bez EGFR a ALK mutácií

liečivo	zastúpenie v liečbe [%]
docetaxel	40
erlotinib	32,9
pemetrexed	23,7
gemcitabín	1,8
vinorelbín	1,1
platina+pemetrexed	0,5

Zdroj: [18]

Docetaxel

Docetaxel je rastlinný alkaloid, antineoplastická látka podporujúca zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov a brániaca ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu a cytotoxickému účinku. Docetaxel je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní predchádzajúcej CHT [19]. Docetaxel nemá IO v ZKL [20].

Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej CHT na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m² telesného povrchu (z angl. Body Space Area, BSA) v monoterapii.

Erlotinib

Erlotinib je inhibítor tyrozínkinázy EGFR. Dôsledkom blokovania downstreamovej signalizácie je zastavená proliferácia buniek a je indukovaná smrť bunky prostredníctvom vnútornej dráhy apoptózy. Erlotinib je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní aspoň jedného predchádzajúceho režimu CHT [21].

Znenie IO Erlotinib:

„b) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie.“ [20].

Odporúčaná denná dávka erlotinibu je 150 mg, ktorá sa užíva aspoň jednu hodinu pred alebo dve hodiny po požití jedla [21].

Pemetrexed

Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. Je indikovaný v monoterapii na udržiavaciu liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie u pacientov, u ktorých po chemoterapii založenej na platine nedošlo k bezprostrednej progresii ochorenia [22].

Znenie IO Pemetrexed:

„b) v monoterapii na liečbu v druhej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie“ [20].

Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu [22].

Stanovisko Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO):

Výber komparátorov podľa DR akceptujeme.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Liek Tecentriq con inf 1x20 ml/1200 mg nie je na Slovensku v súčasnosti zaradený do ZKL. DR žiada o zaradenie lieku do ZKL a úradné určenie ceny lieku. DR uvádza v žiadosti európsku referenčnú cenu 3327,96 eur [23], čo predstavuje maximálnu cenu vo verejnej lekárni 3890,77 eur. DR vo farmako-ekonomickom rozbere lieku (FER) predpokladá úhradu vo výške ■■■ eur [17].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) v 05/2018 vydal odporúčanie rutinne uhrádzať Tecentriq v indikácii liečba dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej CHT (a cielenej liečbe u pacientov s mutáciou EGFR alebo pozitivitou ALK) najdlhšie do progresie, maximálne však 2 roky a pri poskytnutí dohodnutej zľavy [24]
- V ČR je v predmetnej indikácii Tecentriq hrađený s IO v znení: „ 1) v monoterapii v liečbe lokálne pokročilého (štádium IIIB) alebo metastatického NSCLC u dospelých pacientov, ktorí boli liečení predchádzajúcou CHT. “ a ďalej IO stanovuje početné ďalšie podmienky pre úhradu liečby [25]

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [17]

DR predpokladá na základe klinickej štúdie OAK (NCT02008227) predĺženie prežívania bez progresie (z angl. progression free survival, PFS) a predĺženie celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC bez ohľadu na expresiu PD-L1 a histologický podtyp. Predpokladá tiež zlepšenie kvality života a zníženie nežiaducich účinkov oproti CHT.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba atezolizumabom (ATZ) v porovnaní s docetaxelom preukázala v predmetnej populácii na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie OAK klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy.

Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality, **dlhšie OS o 3,5 mesiaca (HR = 0,78 (95% CI 0,68 – 0,89; p < 0,0001)) v porovnaní s docetaxelom.** Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bola miera 4-ročného prežívania v ramene ATZ 16 % a v ramene docetaxel 9 %. Nebol však pozorovaný prínos v ukazovateľoch pre morbiditu (PFS ani ORR). Pri mediáne sledovania 26 mesiacov bolo riziko progresie ochorenia porovnateľné pre ATZ a docetaxel (PFS HR = 0,96 (95% CI 0,82-1,10; p = 0,4981)). ORR dosiahla v ramene ATZ 13,7 % a v ramene docetaxel 11,8 %. Bolo však pozorované zlepšenie DOR, medián DOR bol o 10,1 mesiaca dlhší pre ATZ v porovnaní s docetaxelom.

Liečba ATZ v porovnaní s erlotinibom preukázala v predmetnej populácii na základe predloženej NMA numericky významné, avšak štatisticky nesignifikantné prínosy. Rozdiel v OS ATZ vs. erlotinib bol ■ mesiaca (CI ■) a pri použití adjustovaných dát pre OS ATZ bol rozdiel ■ mesiaca (CI ■). Rozdiel v PFS bol ■ mesiaca (CI ■). Výsledky pre časovo závislé HR pre OS získané na základe adjustovaných dát poukazujú na pravdepodobný nárast liečebného efektu ATZ v čase v porovnaní s erlotinibom.

Liečba ATZ v porovnaní s pemetrexedom preukázala v predmetnej populácii na základe predloženej NMA klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy. Rozdiel v OS bol ■ mesiaca (CI ■) a pri použití adjustovaných dát pre OS ATZ bol rozdiel ■ mesiaca (CI ■). Pre ukazovateľ morbidity boli rozdiely štatisticky nesignifikantné, rozdiel v PFS bol ■ mesiaca (CI ■). Výsledky pre časovo závislé HR poukazujú na pravdepodobný nárast liečebného efektu ATZ v čase v porovnaní s pemetrexedom.

Vplyv na kvalitu života sa zdá byť pri ATZ aj docetaxele porovnateľný, ATZ však preukázal v porovnaní s docetaxelom predĺženie TTD pri symptóme bolesť v hrudníku. DR nepredložil porovnanie kvality života ATZ s erlotinibom a pemetrexedom.

V klinickej štúdii bol výskyt nežiaducich udalostí (z angl. Adverse events, AE) aj závažných AE medzi ATZ a docetaxelom porovnateľný, avšak pri docetaxele častejšie viedli k vysadeniu liečby, prerušeniu liečby alebo k úprave dávky. V ATZ ramene bol výrazne nižší výskyt AE súvisiacich s liečbou. Podľa EMA boli pozorované AE konzistentné s doterajším bezpečnostným profilom PD-L1 protilátok a bezpečnostný profil ATZ je akceptovateľný. Zvláštnu pozornosť je však potrebné venovať imunitne podmieneným AE a reakciám súvisiacim s infúziou. V predmetnej populácii podľa EMA prínosy prevažujú nad rizikami.

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti ATZ s erlotinibom a pemetrexedom.

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie OAK je vysoká. Zrelosť dát je vysoká, výsledky sú z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie spojené s miernym rizikom neistoty. Dizajn predloženej NMA bol akceptovaný.

Prínosy ATZ boli preukázané u pacientov u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou na báze platiny, ktorí boli zaradení do štúdie. Klinický odborník potvrdil, že liečba ATZ by mala byť štandardne indikovaná až po progresii na predchádzajúcej liečbe, výnimkou sú zriedkavé toxicity prvej línie, pre ktorú nemôže pacient v liečbe pokračovať. Odporúčame podmienku progresie na predchádzajúcej liečbe zahrnúť do IO. V ČR ani v Anglicku navrhované obmedzenie nie je súčasťou IO, obdobné IO bolo navrhnuté v Kanade.

Odporúčame na zváženie zaradenie kritéria PS ECOG do IO. Prínosy ATZ boli preukázané len u pacientov s ECOG PS 0-1, nakoľko pacienti s iným PS neboli do štúdie zaradení. Oslovený odborník uviedol, že imunoterapia nie je vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Pre porovnanie, v Anglicku PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE. Rovnako PS ECOG nie je ani súčasťou odporúčaného IO v Kanade. Podľa odporúčaní ESMO je ATZ v predmetnej indikácii vhodný pre pacientov s PS ECOG 0-2.

Navrhujeme v IO stanovenie dĺžky hradenej liečby do straty klinického prínosu. Pacienti v klinickej štúdiu dostávali ATZ až do straty klinického efektu, avšak v žiadosti DR predpokladá užívanie len do progresie ochorenia.

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.

Morbidita

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

Kvalita života

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

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomised controlled trials, RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej CHT, u ktorých bol podávaný ATZ a komparátorom bol docetaxel alebo erlotinib alebo pemetrexed. Prehľad relevantných štúdií je v tabuľke nižšie (viď *Tabuľka 4*). DR vo FER dokazuje účinnosť ATZ v porovnaní s docetaxelom pomocou štúdie OAK [17].

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02008227	OAK	ATZ	docetaxel	1225	01/2019

Zdroj: [26]

Vzhľadom na absenciu priameho porovnania ATZ a erlotinibu a ATZ a pemetrexedu v klinickej štúdií, predložil DR publikované nepriame porovnanie vo forme sieťovej metaanalýzy (z angl. Network Meta Analysis, NMA) [27]. Vo výzve MZ SR č. 3 zo dňa 21.2.2023 bol DR požiadaný o aktualizáciu predloženej NMA podľa najnovších publikovaných údajov. V odpovedi zo dňa 27.2.2023 DR aktualizáciu nevykonal. Následne vo výzve MZ SR zo dňa 7.3.2023 bol DR požiadaný o dodanie kompletnej dokumentácie k uvedenej NMA. V odpovedi na výzvu DR dokumentáciu doplnil, táto verzia NMA je ďalej v texte popisovaná.

Popis klinickej štúdie OAK [26, 28, 29, 30]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia OAK bola otvorená multicentrická štúdia fázy 3 s dvoma ramenami, jedno s intervenciou (ATZ) a druhé s komparátorom (docetaxel). Pôvodne bola štúdia navrhnutá pre 850 účastníkov štúdie s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní predchádzajúcej CHT na báze platiny (populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť – z angl. Intention to treat, ITT), ktorí tvorili primárnu populáciu a boli náhodne rozdelení (randomizovaní) medzi ramená štúdie v pomere 425:425 (ITT850). Neskôr bola populácia ITT rozšírená na 1225 účastníkov (ITT1225), ktorí boli randomizovaní medzi ramená štúdie v pomere 613:612. Účastníci boli stratifikovaní na základe histológie, PD-L1 expresie a počtu predchádzajúcich CHT režimov.

Účastníkom v intervenčnom ramene bol podávaný ATZ i.v. 1200 mg každé 3 týždne (jeden cyklus). Účastníci v ramene s komparátorom dostávali i.v. docetaxel 75 mg/m² BSA každé 3 týždne (jeden cyklus). Liečba trvala do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do smrti, podľa toho, čo nastalo skôr. Pacienti v ramene s ATZ mohli podľa posúdenia investigátora pokračovať v liečbe aj po progresii ochorenia do straty klinického prínosu.

Prechod medzi ramenami (cross-over) nebol pôvodne povolený, následne bol povolený po primárnej analýze dát prechod z ramena docetaxel do ramena ATZ. Primárnym ukazovateľom štúdie bolo OS pre ITT a jednotlivé subpopulácie pacientov podľa úrovne PD-L1 statusu. Sekundárnymi ukazovateľmi boli PFS, ORR a DOR.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Hoffmann-La Roche.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie boli **zaradení** pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC (štádium IIIB-IV), u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe CHT na báze platiny alebo k rekurencii ochorenia do 6 mesiacov od adjuvantnej/neoadjuvantnej liečby na báze platiny. Zaradení pacienti museli mať PS podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0-1. Pacienti s EGFR alebo ALK mutáciami museli dostávať aj cieľnú liečbu.

Zo štúdie boli **vylúčení** pacienti s metastázami v centrálnej nervovej sústave. Boli vyradení aj pacienti trpiaci v súčasnosti alebo v minulosti autoimunitným ochorením, hepatitídou B a C a vybranými pľúcnymi ochoreniami a pacienti s inou malignitou v posledných 5 rokoch pred randomizáciou, okrem tých so zanedbateľným rizikom metastáz alebo smrti. Tiež boli vyradení pacienti predtým liečení docetaxelom alebo imunoterapiou.

Opis populácie zo štúdie.

Mediánový vek účastníkov štúdie v populácii ITT850 bol 64 rokov (33-85), zastúpenie žien bolo 39 %. Mediánový vek účastníkov štúdie v populácii ITT1225 bol 63 rokov (25-84) v ramene ATZ a 64 rokov (34-85) v ramene docetaxel.

Populácia podľa PICO, ktorá je predmetom tohto hodnotenia v zmysle IO je v štúdií reprezentovaná celou populáciou ITT. Prehľad vybraných charakteristík predmetnej populácie je zobrazený v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 5).

Tabuľka 5 Prehľad vybraných charakteristík populácie ITT štúdie OAK

Populácia	ITT850		ITT1225	
	ATZ (n=425)	docetaxel (n=425)	ATZ (613)	docetaxel (612)
Muži	261 (61 %)	259 (61 %)	379 (61,8 %)	379 (61,9 %)
Ženy	164 (39 %)	166 (39 %)	234 (38,2 %)	233 (38,1 %)
PS ECOG 0	155 (36 %)	160 (38 %)	221 (36,1 %)	234 (38,2 %)
PS ECOG 1	270 (64 %)	265 (62 %)	392 (63,9 %)	378 (61,8 %)
NSCC	313 (74 %)	315 (74 %)	452 (73,7 %)	452 (73,9 %)
SCC	112 (26 %)	110 (26 %)	161 (26,3 %)	160 (26,1 %)
1 predchádzajúca CHT	320 (75 %)	320 (75 %)	464 (75,7 %)	465 (76,0 %)
2 predchádzajúce CHT	105 (25 %)	105 (25 %)	149 (24,3 %)	147 (24,0 %)

Zdroj:[28, 29]

Čas analýzy dát

Vyhodnotenie údajov (z angl. data cut-off, DCO) bolo vykonané v populácii ITT850 ku dňu 7.7.2016 pri mediáne sledovania 21 mesiacov, pri ktorých zomrelo 63,8 % pacientov v ramene ATZ a 70,1 % pacientov v ramene docetaxel [28]. Následne bol vykonaný DCO ku dňu 23.1.2017 v populácii ITT850 pri mediáne sledovania 28 mesiacov a v populácii ITT1225 pri mediáne sledovania 26 mesiacov [29]. Najaktuálnejšia analýza dát bola vykonaná 9.1.2019 v populácii ITT1225 pri mediáne sledovania 47,7 mesiacov, pri ktorých zomrelo 79,3 % pacientov v ramene ATZ a 81 % pacientov v ramene docetaxel [30].

Popis NMA [31]

Predložená NMA mala za cieľ metódou frakčných polynómov (FP) zhodnotiť relatívnu účinnosť druhej alebo ďalšej línie liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC na základe 35 RCTs identifikovaných prostredníctvom systematického prehľadu literatúry. Celkovo NMA porovnávala účinnosť 18 intervencií v populácii dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí boli liečení jednou alebo viacerými systémovými liečbami. Intervencie v NMA vytvárajú sieť do ktorej je ATZ zahrnutý prostredníctvom štúdií POPLAR (štúdia fázy 2) a OAK (opísaná vyššie). NMA zahŕňala výsledky štúdie OAK z DCO 23.1.2017.

4.2.3. Výsledky ATZ v porovnaní s docetaxelom

Mortalita (D0001)

V predmetnej populácii bolo pozorované zlepšenie OS pacientov s ATZ v porovnaní s docetaxelom na základe priameho porovnania v štúdiu OAK. Kaplan-Meierovu (K-M) krivku pre populáciu ITT1225 pri mediáne sledovania 26 mesiacov a 47,7 mesiaca pre obe ramená zobrazujú grafy na obrázkoch nižšie (viď Obrázok 4, Obrázok 5). Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca je hazard ratio (HR) = 0,78 (interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI) 0,68 – 0,89; $p < 0,0001$) pre OS ATZ vs. docetaxel, medián OS bol o 3,5 mesiaca dlhší pre ATZ vs. docetaxel. Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bola miera 4-ročného prežívania v ramene ATZ 16 % a v ramene docetaxel 9 %. Výsledky pre populáciu ITT850 a ITT1225 z jednotlivých analýz uvádzame sumárne v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 6, Tabuľka 7).

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateli mortalita v populácii ITT850

	ATZ (n=425)	docetaxel (n=425)	ATZ (n=425)	docetaxel (n=425)
čas analýzy*	21 mesiacov		28 mesiacov	
medián OS (CI 95%) v mesiacoch	13,8 (11,8 – 15,7)	9,6 (8,6-11,2)	13,8 (11,8 – 15,7)	9,6 (8,6-11,2)
OS HR (CI; p)	0,73 (0,62 – 0,87; $p = 0,0003$)		0,75 (0,64 – 0,89; $p = 0,0006$)	
počet udalostí	271 (63,8 %)	298 (70,1 %)	-	-
pacienti bez udalosti	154 (36,2 %)	127 (29,9 %)	-	-
1-ročné prežívanie	55 %	41 %	54,7 %	41,1 %
2-ročné prežívanie	-	-	30,9 %	21,1 %

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [28, 29]

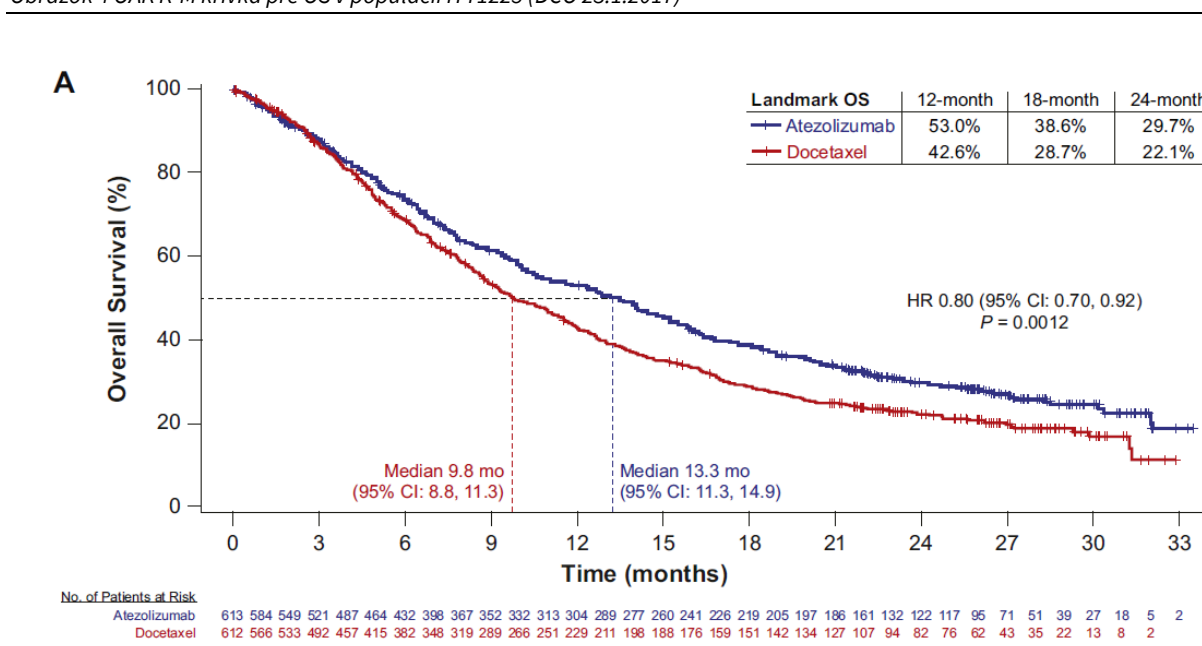
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateli mortalita v populácii ITT1225

	ATZ (n=613)	docetaxel (n=612)	ATZ (n=613)	docetaxel (n=612)
čas analýzy*	26 mesiacov		47,7 mesiacov	
medián OS (CI 95%) v mesiacoch	13,3 (11,3 – 14,9)	9,8 (8,8-11,3)	13,3	9,8
OS HR (CI; p)	0,80 (0,70 – 0,92; p = 0,0012)		0,78 (0,68 – 0,89; p < 0,0001)	
počet udalostí	-	-	486 (79,3 %)	496 (81%)
pacienti bez udalosti	-	-	127 (20,7 %)	116 (19 %)
1-ročné prežívanie	53,0 %	42,6 %	-	-
2-ročné prežívanie	29,7 %	22,1 %	-	-
4-ročné prežívanie	-	-	16 %	9 %

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

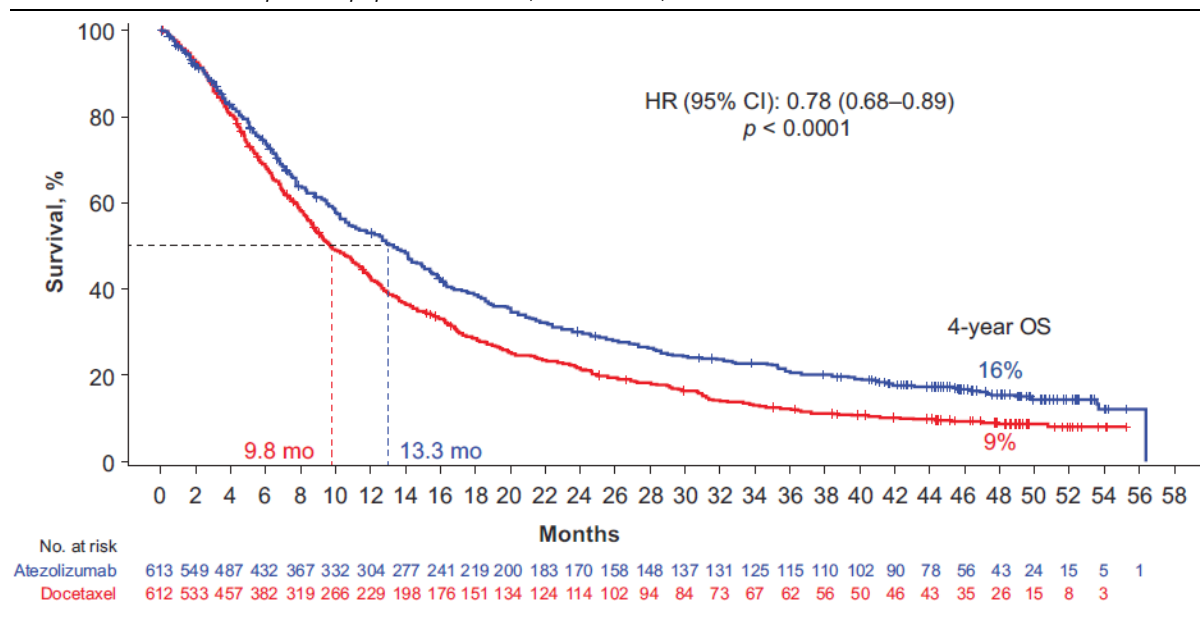
Zdroj: [29, 30]

Obrázok 4 OAK K-M krivka pre OS v populácii ITT1225 (DCO 23.1.2017)



Zdroj: [29]

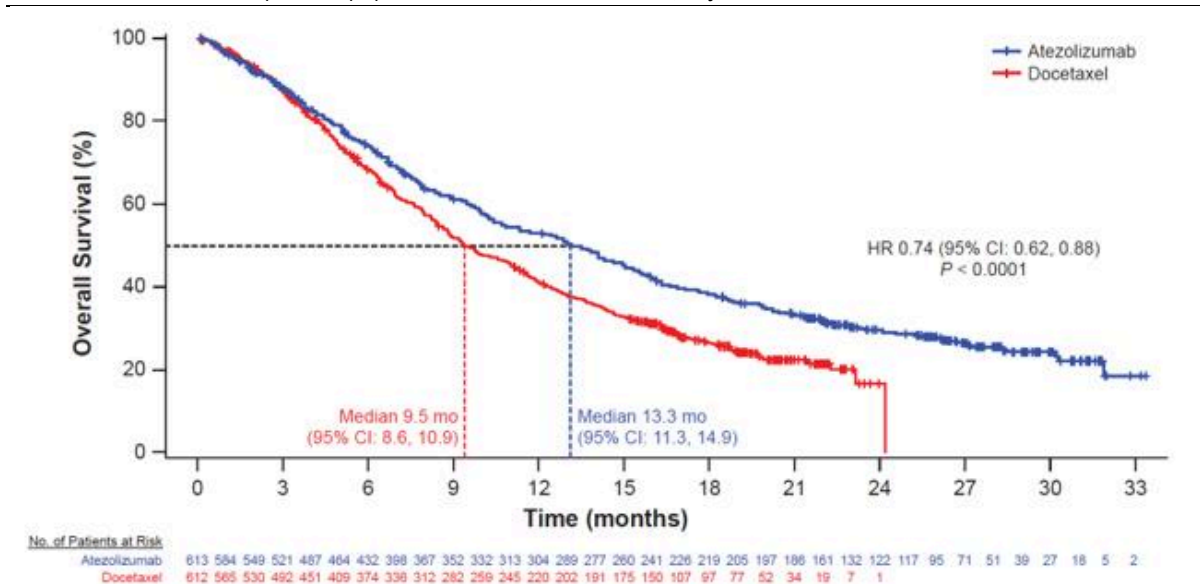
Obrázok 5 OAK K-M krivka pre OS v populácii ITT1225 (DCO 9.1.2019)



Zdroj:[30]

Z dôvodu rozdielného zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po progresii, resp. strate klinického prínosu u pacientov v ramene docetaxel, resp. ATZ boli výsledky OS pre populáciu ITT1225 adjustované metódou RPSFTM (z angl. Rank Preserving Structural Failure Time Models). K-M krivku pri mediáne sledovania 26 mesiacov pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (viď Obrázok 6). HR = 0,74 (CI 0,62 – 0,88), medián OS bol o 3,8 mesiaca dlhší pre ATZ vs. docetaxel.

Obrázok 6 OAK K-M krivka pre OS v populácii ITT1225 (DCO 23.1.2017) adjustované metódou RPSFTM



Zdroj: [29]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V predmetnej populácii nebolo pozorované zlepšenie v ukazovateľoch PFS a ORR pacientov s ATZ v porovnaní s docetaxelom, ale bolo pozorované zlepšenie v ukazovateli DOR pacientov s ATZ v porovnaní s docetaxelom na základe priameho porovnania v štúdií OAK. Pri mediáne sledovania 26 mesiacov v populácii ITT1225 bolo riziko progresie ochorenia porovnateľné pre ATZ vs. docetaxel (PFS HR = 0,96 (95% CI 0,82-1,10; p = 0,4981)), pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca neboli výsledky pre uvedené sekundárne ukazovatele publikované [30]. Výsledky

pre populáciu ITT850 a ITT1225 z jednotlivých analýz uvádzame sumárne v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 8, Tabuľka 9).

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateľoch pre morbiditu v populácii ITT850

	ATZ (n=425)	docetaxel (n=425)	ATZ (n=425)	docetaxel (n=425)
čas analýzy*	21 mesiacov		28 mesiacov	
medián PFS (95% CI) v mesiacoch	2,8 (2,6 – 3,0)	4,0 (3,3 – 4,2)	2,8 (2,6 – 3,0)	4,0 (3,3 – 4,2)
PFS HR (95% CI; p)	0,95 (0,82 – 1,10; p = 0,49)		0,93 (0,80 – 1,08; p = 0,3495)	
počet udalostí (PFS)	380 (89,4 %)	375 (88,2 %)	-	-
ORR %	14 %	13 %	14,6 %	13,4 %
medián DOR (95% CI) v mesiacoch	16,3 (10 - XX)	6,2 (4,9 – 7,6)	16,3 (10 – 26,3)	6,2 (4,9 – 8,4)

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [28, 29]

Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie OAK v ukazovateľoch pre morbiditu v populácii ITT1225

	ATZ (n=613)	docetaxel (n=612)
čas analýzy*	26 mesiacov	
medián PFS (95% CI) v mesiacoch	2,7 (2,4 – 2,9)	3,8 (3,3 – 4,1)
PFS HR (95% CI; p)	0,96 (0,85 – 1,08; p = 0,4981)	
počet udalostí (PFS)	-	-
ORR %	13,7 %	11,8 %
medián DOR (95% CI) v mesiacoch	23,9 (12,8 - XX)	6,3 (5,5 – 7,6)

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [29]

Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola meraná od začiatku prvého cyklu liečby. Dotazníky EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13 vyplňali pacienti vždy v prvý deň cyklu až do konca liečby a následne ešte po 6 týždňoch po progresii ochorenia [26, 32]. Dotazník EQ-5D-3L bol vyplňaný ešte aj do 30 dní od ukončenia liečby a po 12 a 24 týždňoch po progresii ochorenia [32].

Výsledky vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka EQ-5D-3L neboli publikované, DR predložil výsledné hodnoty utilít pre potreby farmako-ekonomického modelovania [17]. Výsledky pre ostatné dotazníky sú dostupné pre populáciu ITT850 [26]. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely priemernej kvality života súvisiacej so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life, HRQoL) medzi liečebnými ramenami. Bol pozorovaný rozdiel medzi ATZ a docetaxelom v TTD pre bolesť v hrudníku (HR 0,72; 95% CI: 0,55 – 0,93). Pri ostatných príznakoch nebol pozorovaný rozdiel medzi ATZ a docetaxelom v TTD - kašeľ (HR 1,06; 95% CI: 0,84 – 1,33), dyspnoe (HR 0,97; 95% CI: 0,81 – 1,16) a bolesť ramena (HR 0,92; 95% CI: 0,73 - 1,17).

4.2.4. Výsledky ATZ v porovnaní s erlotinibom [31]

Mortalita (D0001)

ATZ dosahuje numericky lepšie OS v porovnaní s erlotinibom, avšak rozdiel je štatisticky nesignifikantný. Rozdiel v OS bol ■■■ mesiaca (CI ■■■) a pri použití adjustovaných dát pre OS ATZ bol rozdiel ■■■ mesiaca (CI ■■■). Výsledky NMA boli získané použitím modelu FP s náhodnými efektmi (z angl. random effect, RE) v rozšírenej sieti. RE FP model mal najlepší fit podľa informačného kritéria odchýlky (z angl. deviation information criterion, DIC) a vizuálneho posúdenia. Výsledky v tabuľke nižšie sú prezentované ako relatívne HR OS v čase sledovania od začiatku liečby pacienta vo vybraných časových bodoch (viď Tabuľka 10).

Tabuľka 10 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR OS ATZ vs. erlotinib, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull)

čas v mesiacoch	OS HR (neadjustované)	OS HR (adjustované)
3	XX	XX
6	XX	XX
12	XX	XX
18	XX	XX
24	XX	XX
36	XX	XX
48	XX	XX
60	XX	XX

Zdroj: [31]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

ATZ dosahuje numericky lepšie PFS v porovnaní s erlotinibom, avšak rozdiel je štatisticky nesignifikantný. Rozdiel v PFS bol ■ mesiaca (CI ■). Výsledky NMA boli získané použitím modelu RE FP v rozšírenej sieti. Výsledky v tabuľke nižšie sú prezentované ako relatívne HR PFS v čase sledovania od začiatku liečby pacienta vo vybraných časových bodoch (viď Tabuľka 11).

Tabuľka 11 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR PFS ATZ vs. erlotinib, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull)

čas v mesiacoch	PFS HR
3	XX
6	XX
12	XX
18	XX
24	XX
30	XX

Zdroj: [31]

Kvalita života (D0012, D0013)

Porovnanie kvality života ATZ vs. erlotinib nebolo v predloženej NMA vykonané.

4.2.5. Výsledky ATZ v porovnaní s pemetrexedom

Mortalita (D0001)

ATZ dosahuje numericky lepšie OS v porovnaní s pemetrexedom, rozdiel je štatisticky signifikantný. Rozdiel v OS bol ■ mesiaca (CI ■) a pri použití adjustovaných dát pre OS ATZ bol rozdiel ■ mesiaca (CI ■). Výsledky NMA boli získané použitím modelu RE FP v rozšírenej sieti. Výsledky v tabuľke nižšie sú prezentované ako relatívne HR OS v čase sledovania od začiatku liečby pacienta vo vybraných časových bodoch (viď Tabuľka 12).

Tabuľka 12 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR OS ATZ vs. pemetrexed, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull)

čas v mesiacoch	OS HR (neadjustované)	OS HR (adjustované)
3	XX	XX
6	XX	XX
12	XX	XX
18	XX	XX
24	XX	XX
36	XX	XX
48	XX	XX
60	XX	XX

Zdroj: [31]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

ATZ dosahuje numericky lepšie PFS v porovnaní s pemetrexedom, avšak rozdiel je štatisticky nesignifikantný. Rozdiel v PFS bol ■■■ mesiaca (CI ■■■). Výsledky NMA boli získané použitím modelu RE FP v rozšírenej sieti. Výsledky v tabuľke nižšie sú prezentované ako relatívne HR PFS v čase sledovania od začiatku liečby pacienta vo vybraných časových bodoch (viď Tabuľka 13).

Tabuľka 13 NMA výsledky pre časovo závislé relatívne HR PFS ATZ vs. pemetrexed, rozšírená sieť, RE FP p1=0 (Weibull)

čas v mesiacoch	PFS HR
3	■
6	■
12	■
18	■
24	■
30	■

Zdroj: [31]

Kvalita života (D0012, D0013)

Porovnanie kvality života ATZ vs. pemetrexed nebolo v predloženej NMA vykonané.

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

Bezpečnosť ATZ v porovnaní s docetaxelom bola hodnotená na základe klinickej štúdie OAK, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (609 pacientov ATZ a 578 pacientov docetaxel).

4.3.3. Výsledky ATZ v porovnaní s docetaxelom

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [30]

Medián trvania liečby ATZ bol 3,4 mesiaca a medián trvania liečby docetaxelom bol 2,1 mesiaca.

Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) sa v ramene ATZ vyskytli u 575 pacientov (94 %) a v ramene docetaxel u 559 pacientov (97 %). Prehľad AE v jednotlivých ramenách štúdie je zobrazený v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 14). K vysadeniu liečby viedli AE v 54 prípadoch (9 %) pri ATZ a v 107 prípadoch (19 %) pri docetaxele.

AE vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-related adverse events, TRAE) sa v ramene ATZ vyskytli u 395 pacientov (65 %) a v ramene docetaxel u 499 pacientov (86 %). TRAE stupňa 3 a viac sa v ramene ATZ vyskytli u 93 pacientov (15 %) a v ramene docetaxel u 246 pacientov (42,6 %). TRAE stupňa 5 sa v ramene ATZ nevyskytli a v ramene docetaxel sa vyskytol 1 prípad.

Výskyt imunitne podmienených AE je dostupný len zo sekundárnej analýzy a len za rameno ATZ. Výskyt imunitne podmienených AE akéhokoľvek stupňa bol u 202 pacientov (33,2 %). Výskyt imunitne podmienených AE stupňa 3 a 4 bol u 39 (6,4 %) pacientov [29, tabuľka S4].

Výskyt jednotlivých AE nebol v najaktuálnejšej publikácii prezentovaný [30]. Výskyt AE s frekvenciou $\geq 10\%$ v niektorom z ramien podľa primárnej analýzy je prezentovaný v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 15).

Tabuľka 14 Prehľad nežiaducich udalostí v štúdií OAK podľa závažnosti

	ATZ (n = 609)	docetaxel (n = 578)
Akékoľvek AE	575 (94 %)	559 (97 %)
AE stupeň 3-4	243 (40 %)	310 (54 %)
Závažné AE	200 (33 %)	182 (32 %)
AE stupeň 5	11 (2 %)	14 (2 %)
AE vedúce k vysadeniu liečby	54 (9 %)	107 (19 %)
AE vedúce k prerušeniu liečby alebo zmene dávky	164 (27 %)	214 (37 %)
AE spojené s liečbou		
Akékoľvek AE	395 (65 %)	499 (86 %)
AE stupeň 3-4	93 (15 %)	245 (42 %)
AE stupeň 5	0	1 (0,2 %)

Zdroj: [30]

Tabuľka 15 Prehľad AE s frekvenciou $\geq 10\%$ v niektorom z ramien štúdie OAK podľa typu a závažnosti

	ATZ (n = 609)		docetaxel (n = 578)	
	akékoľvek	stupeň 3-4	akékoľvek	stupeň 3-4
akékoľvek AE	573 (94 %)	227 (37 %)	555 (96 %)	310 (54 %)
anémia	70 (11,5 %)	14 (2,3%)	136 (23,5 %)	33 (5,7 %)
znížená chuť do jedla	143 (23,5 %)	2 (0,3%)	136 (23,5 %)	9 (1,6 %)
únava	163 (26,8 %)	17 (2,8 %)	205 (35,5 %)	23 (4,0 %)
horúčka	108 (17,7 %)	1 (0,2 %)	76 (13,1 %)	1 (0,2 %)
nevoľnosť	108 (17,7 %)	4 (0,7 %)	131 (22,7 %)	2 (0,3 %)
zápcha	107 (17,6 %)	0 (0,3 %)	82 (14,2 %)	1 (0,2 %)
asténia	116 (19,0%)	8 (1,3 %)	114 (19,7 %)	13 (2,2 %)
kašeľ	141 (23,2 %)	2 (0,3 %)	105 (18,2 %)	1 (0,2 %)
hnačka	94 (15,4 %)	4 (0,7 %)	141 (24,4 %)	11 (1,9 %)
dyspnoe	118 (19,4 %)	15 (2,5 %)	112 (19,4 %)	14 (2,4 %)
neutropénia	10 (1,6 %)	3 (0,5 %)	90 (15,6 %)	75 (13,0 %)
alopécia	3 (0,5 %)	0	202 (34,9 %)	1 (0,2 %)
periférny edém	54 (8,9 %)	1 (0,2 %)	82 (14,2 %)	3 (0,5 %)
vracanie	74 (12,2 %)	2 (0,3 %)	62 (10,7 %)	4 (0,7 %)
bolesť kĺbov	73 (12,0 %)	3 (0,5 %)	58 (10,0 %)	1 (0,2 %)
bolesť svalov	39 (6,4 %)	1 (0,2 %)	91 (15,7 %)	4 (0,7 %)
bolesť chrbta	67 (11,0 %)	7 (1,1 %)	42 (7,3 %)	4 (0,7 %)
periférna neuropatia	24 (3,9 %)	0	65 (11,2 %)	7 (1,2 %)
bolesti pohybového aparátu	64 (10,5 %)	4 (0,7 %)	25 (4,3 %)	1 (0,2 %)
stomatitída	19 (3,1 %)	1 (0,2 %)	63 (10,9 %)	11 (1,9 %)
dysgeúzia	18 (3,0 %)	0	58 (10,0 %)	0
febrilná neutropénia	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	62 (10,7 %)	62 (10,7 %)

Zdroj: [28]

4.3.4. Výsledky ATZ v porovnaní s erlotinibom

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti ATZ vs. erlotinib.

4.3.5. Výsledky ATZ v porovnaní s pemetrexedom

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti ATZ vs. pemetrexed.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [15]

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

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

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba ATZ v porovnaní s docetaxelom preukázala v predmetnej populácii na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie OAK klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy. Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca pacienti užívajúci ATZ dosiahli lepšie výsledky mortality, dlhšie OS o 3,5 mesiaca (HR = 0,78 (95% CI 0,68 – 0,89; $p < 0,0001$)) v porovnaní s docetaxelom. Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bola miera 4-ročného prežitia v ramene ATZ 16 % a v ramene docetaxel 9 %. Nebol však pozorovaný prínos v ukazovateľoch pre morbiditu PFS ani ORR. Pri mediáne sledovania 26 mesiacov bolo riziko progresie ochorenia porovnateľné pre ATZ a docetaxel (PFS HR = 0,96 (95% CI 0,82-1,10; $p = 0,4981$)). ORR dosiahla v ramene ATZ 13,7 % a v ramene docetaxel 11,8 %. Bolo však pozorované zlepšenie DOR, medián DOR bol o 10,1 mesiaca dlhší pre ATZ v porovnaní s docetaxelom.

Liečba ATZ v porovnaní s erlotinibom preukázala v predmetnej populácii na základe predloženej NMA numericky významné, avšak štatisticky nesignifikantné prínosy. Rozdiel v OS ATZ vs. erlotinib bol ■■■ mesiaca (CI ■■■) a pri použití adjustovaných dát pre OS ATZ bol rozdiel ■■■ mesiaca (CI ■■■). Rozdiel v PFS bol ■■■ mesiaca (CI ■■■). Výsledky pre časovo závislé HR pre OS získané na základe adjustovaných dát poukazujú na pravdepodobný nárast liečebného efektu ATZ v čase v porovnaní s erlotinibom.

Liečba ATZ v porovnaní s pemetrexedom preukázala v predmetnej populácii na základe predloženej NMA klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy. Rozdiel v OS bol ■■■ mesiaca (CI ■■■) a pri použití adjustovaných dát pre OS ATZ bol rozdiel ■■■ mesiaca (CI ■■■). Pre ukazovateľ morbidity boli rozdiely štatisticky nesignifikantné, rozdiel v PFS bol ■■■ mesiaca (CI ■■■). Výsledky pre časovo závislé HR poukazujú na pravdepodobný nárast liečebného efektu ATZ v čase v porovnaní s pemetrexedom.

Vplyv na kvalitu života sa zdá byť pri ATZ aj docetaxele porovnateľný, ATZ však preukázal v porovnaní s docetaxelom predĺženie TTD pri symptóme bolesť v hrudníku.

Porovnanie kvality života ATZ v porovnaní s erlotinibom a pemetrexedom nebolo v predloženej NMA vykonané [31].

V klinickej štúdii OAK bol výskyt AE aj závažných AE medzi ATZ a docetaxelom porovnateľný avšak pri docetaxele častejšie viedli k vysadeniu liečby, prerušeniu liečby alebo k úprave dávky. V ATZ ramene bol výrazne nižší výskyt TRAE. Podľa EMA boli pozorované AE konzistentné s doterajším bezpečnostným profilom PD-L1 protilátok a je akceptovateľný. Zvláštnu pozornosť je však potrebné venovať imunitne podmieneným AE a reakciám súvisiacim s infúziou. V predmetnej populácii podľa EMA prínosy prevažujú nad rizikami [33]. DR nepredložil porovnanie bezpečnosti ATZ v porovnaní s erlotinibom a pemetrexedom.

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie OAK je vysoká. Zrelosť dát je vysoká, výsledky sú z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie spojené s miernym rizikom neistoty. Dizajn predloženej NMA bol akceptovaný.

Prínosy ATZ boli preukázané u pacientov „u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou na báze platiny“, ktorí boli zaradení do štúdie. Odporúčame na zväženie nahradenie textu navrhovaného IO „po predchádzajúcej chemoterapii“ textom uvedeným v úvodzovkách v predchádzajúcej vete. V ČR ani v Anglicku navrhované obmedzenie nie je súčasťou IO, obdobné IO bolo navrhnuté v Kanade.

Odporúčame na zväženie zaradenie kritéria PS ECOG do IO. Prínosy ATZ boli preukázané len u pacientov s ECOG PS 0-1, nakoľko pacienti s iným PS neboli do štúdie zaradení. Odborník uviedol, že imunoterapia nie je vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Pre porovnanie, v Anglicku

PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE. Rovnako PS ECOG nie je ani súčasťou odporúčaného IO v Kanade. Podľa odporúčaní ESMO je ATZ v predmetnej indikácii vhodný pre pacientov s PS ECOG 0-2.

Navrhujeme v IO stanovenie dĺžky hradenej liečby do straty klinického prínosu. Pacienti v klinickej štúdií dostávajú ATZ až do straty klinického prínosu, avšak v žiadosti DR predpokladá užívanie len do progresie ochorenia.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia OAK

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu OAK považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ATZ v porovnaní s docetaxelom. NIHO konštatuje vysokú kvalitu dôkazu. NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie, riziko skreslenia identifikoval najmä v otvorenom dizajne štúdie a hodnotení ukazovateľov investigátorom [32 s. 639]. Výsledky štúdie sú pri 47,7 mesačnom mediáne sledovania z pohľadu OS dostatočne zrelé (udalosť nastala u 79,3 % pacientov v ramene ATZ a u 81 % pacientov v ramene docetaxel). Podľa EMA je potrebné výsledky pre ukazovatele kvality života interpretovať s opatrnosťou z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie [33 s. 106]. Dodatočné rozšírenie populácie ITT o 375 účastníkov by mohlo predstavovať riziko skreslenia, avšak základné charakteristiky populácií ITT850 a ITT1125 boli porovnateľné. V pôvodnom dizajne štúdie nebol prechod medzi ramenami povolený. V čase po primárnej analýze (7.7.2016) bol povolený prechod z ramena docetaxel do ramena ATZ. Do času sekundárnej analýzy (23.1.2017) nebol zaznamenaný žiaden prechod medzi ramenami [29]. Do času najaktuálnejšej analýzy (9.1.2019) bol zaznamenaný prechod 12 (2%) pacientov z ramena docetaxel do ramena ATZ, čo môže byť zdrojom skreslenia výsledkov. Sponzorom štúdie bola firma Hoffmann-La Roche (DR), čo predstavuje konflikt záujmov.

NMA

Hodnotenie internej validity bolo vykonané na základe hodnotenia CADTH [34, s. 80-83], ktorý hodnotil validitu NMA pomocou dotazníku Medzinárodnej spoločnosti pre farmakoekonomiku a výskum výsledkov (z angl. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR). Upravené vyhodnotenie dotazníku podľa predloženej NMA pre NIHO je dostupné v tabuľke, ktorá je súčasťou apendixu (Tabuľka 37).

V NMA predloženej DR sa autori usilovali zahrnúť všetky relevantné RCTs pre predmetnú populáciu. Nič nenasvedčuje tomu, že boli zahrnuté štúdie s nízkou kvalitou, ani že boli selektívne reportované ich výsledky. Štúdie vytvárajú uzavretú sieť. Autori popisujú potenciálne modifikátory efektu liečiv, avšak tie nie sú kvantifikované. NMA nepoužíva naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Pre FP nebolo reportované priame a nepriame porovnanie oddelene z dôvodu komplexnosti modelov FP. Neboli použité štatistické metódy na eliminovanie nerovnováhy prameniacej z rôzneho zastúpenia modifikátorov efektu liečiv v zahrnutých štúdiách aj keď výsledky naznačujú, že histológia nádoru môže byť modifikátorom efektu. Boli použité modely fixného efektu FP aj RE FP, ktoré boli vzájomne porovnané vizuálne aj hodnotami DIC. Na základe porovnania bol vybraný najlepší sediaci model. Nebola vykonaná analýza podskupín a meta regresia s vopred špecifikovanými nezávislými premennými. NMA obsahuje jasne graficky spracovanú sieť intervencií. Štúdie, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti, sú prezentované v prehľadnej tabuľke. Nie sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. Nie je reportovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná. Sponzorom predloženej NMA bola firma Hoffmann-La Roche, čo predstavuje konflikt záujmov. Dizajn predloženej NMA bol akceptovaný.

Externá validita

Klinická štúdia OAK

Do štúdie boli zaradení pacienti, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe CHT na báze platiny alebo k rekurencii ochorenia do 6 mesiacov od adjuvantnej/neoajduvantnej liečby na báze platiny. Navrhované IO považuje za vhodných na hradenú liečbu pacientov „po predchádzajúcej chemoterapii“, čo je populácia potenciálne zahrňajúca aj pacientov bez progresie počas alebo po liečbe predchádzajúcou CHT. Časť týchto pacientov je potenciálne vhodná na liečbu durvalumabom, ktorého znenie IO je: „Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným nemalobunkovým karcinómom pľúc

exprimujúcim PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buniek a u ktorých po konkomitantnej chemoradiačnej liečbe na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia.“ [20]. Klinický odborník potvrdil, že liečba ATZ by mala byť štandardne indikovaná až po progresii na predchádzajúcej liečbe, výnimkou sú zriedkavé toxicity prvej línie, pre ktorú nemôže pacient v liečbe pokračovať. Odporúčame podmienku progresie na predchádzajúcej liečbe zahrnúť do IO. Uvedená podmienka nie je súčasťou IO v ČR [25] ani v Anglicku [24], ale obdobná je súčasťou odporúčaného IO v Kanade [35].

Odporúčame na zváženie zaradiť kritérium PS ECOG do IO. Súčasťou kritérií pre zaradenie do štúdie bol aj PS pacientov 0-1 podľa ECOG, čo nie je súčasťou navrhovaného IO. Odborník uviedol, že imunoterapia nie je vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii [25], čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL. Pre porovnanie, v Anglicku PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE [24]. Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) uviedla, že podľa klinických skúseností s imunoterapiou u pacientov s PS ECOG 2 je možné podať ATZ aj pacientom s dobrým PS vyšším ako ECOG 1 [35]. Podľa odporúčaní ESMO je ATZ v predmetnej indikácii vhodný pre pacientov s PS ECOG 0-2 [8].

Adjustáciu výsledkov OS z dôvodu rozdielného zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po progresii, resp. strate klinického prínosu u pacientov v ramene s docetaxelom v porovnaní s ATZ považujeme za prijateľnú len v časovom kontexte tohto hodnotenia, vzhľadom na doterajšiu absenciu imunoterapie ako štandardne hradenej liečby v následnej línii liečby NSCLC na Slovensku [20].

Prínosy ATZ neboli preukázané u pacientov so známymi metastázami v mozgu pred začiatkom užívania ATZ ani u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, ktorí boli zo štúdie vylúčení. Upozornenie na pacientov, ktorí boli vylúčení zo štúdie sa nachádza aj v SPC, v časti 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní [15].

Pacienti v klinickej štúdií dostávali ATZ až do straty klinického efektu, avšak v žiadosti DR predpokladá užívanie len do rádiologicky verifikovanej progresie ochorenia. Navrhujeme zmenu navrhovaného IO, ktorá umožní liečbu pacientov aj po rádiologicky verifikovanej progresii ochorenia, do straty klinického prínosu.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha RCT 3. fázy IMpower210 (NTC02813785), ktorá má veľmi podobný dizajn ako štúdia OAK. Ukončenie štúdie bolo naplánované 27.12.2022, podľa vedomosti NIHO však výsledky neboli zatiaľ publikované. Odlišnosť medzi štúdiami OAK a IMpower210 je najmä v lokalitách, štúdia IMpower210 zahŕňa výlučne klinické pracoviská v Ázii. Z tohto dôvodu považujeme štúdiu OAK z pohľadu externej validity za vhodnejšiu.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

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 ATZ pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol ATZ voči erlotinibu ICUR na úrovni [redacted] € / QALY, pričom prahová hodnota je [redacted] € / QALY. Požadovaná úhrada [redacted] eur predstavuje [redacted] % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava [redacted] % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární. Prístup vážená nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečby komparátormi považujeme za neakceptovateľný, nová intervencia musí preukázať nákladovú efektívnosť voči každému relevantnému komparátoru jednotlivo. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia ATZ dosahuje najvyšší ICUR voči erlotinibu vo výške 59 752 €/QALY, pričom prahová hodnota je 54 325,93/ QALY. ATZ preukázal klinický prínos voči komparátorom docetaxel (+[redacted] QALY), erlotinib (+[redacted] QALY) a pemetrexed (+[redacted] QALY). **Aby bol ATZ nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur**, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 891 eur. To platí len v prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a [redacted] (scenár A).

Výsledok NIHO je spojený s vysokou mierou neistoty, najmä z dôvodu použitia spojenej parametrizácie pre modelovanie kriviek OS a PFS a použitia nepriameho porovnania s komparátorom docetaxel. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] % z nákladovo-efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur, teda zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur.

V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a [redacted] (scenár B), dosahuje ATZ podľa NIHO nastavenia najvyšší ICUR voči erlotinibu vo výške 67 782 €/QALY, pričom prahová hodnota je 54 326 € / QALY. **Aby bol ATZ nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť v tomto prípade maximálne vo výške [redacted] eur**, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Výsledok NIHO je rovnako spojený z rovnakou mierou neistoty z rovnakých dôvodov ako v scenári A. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur, teda zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade.

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

DR predložil podľa popisu vo FER ekonomický model s neupravenými výsledkami štúdie OAK pre populáciu ITT1225 pri 26-mesačnom mediáne sledovania [17]. Vo výzve MZ SR č. 3 zo dňa 21.2.2023 bol DR požiadaný o doplnenie novších údajov s mediánom sledovania 47,7 mesiacov a ich aplikovanie do ekonomického modelu. V odpovedi na výzvu DR novšie údaje nedoplnil a neaplikoval ich do ekonomického modelu s odôvodnením, že novšie údaje o účinnosti sa významne neodlišujú od starších. Vzhľadom na uvedené DR predpokladá, že nedochádza k významnému skresleniu výsledkov nákladovej efektívnosti v priamom ani nepriamom porovnaní.

Model predložený DR používal pre nepriame porovnanie s komparátormi výsledky NMA získané metódou frakčný polynóm (FP) podľa fixných efektov. Vo výzve MZ SR č. 4 zo dňa 7.3.2023 bol DR požiadaný o zahrnutie parametrov FP odvodené z modelov náhodných efektov (v angl. random effects, RE) pre OS a PFS. DR v odpovedi na výzvu model upravil a výsledky NMA získané modelom RE FP do farmako-ekonomického modelu zahrnul. Keďže výsledky NMA získané použitím modelu RE FP mali najlepší fit podľa hodnôt informačného kritéria DIC a vizuálneho posúdenia, odpoveď akceptujeme a takto upravený model považujeme za základný scenár.

Z dôvodu nezhody KM dát použitých v modeli stvrdením vo FER zaslal NIHO 10.3.2023 emailom žiadosť o vysvetlenie č. 2 pôvodu KM dát v modeli. DR upresnil, že vo FER je nesprávne uvedené, že sa jedná o neupravené dáta. DR uviedol, že v modeli sú použité adjustované KM dáta s mediánom sledovania 26 mesiacov pre populáciu ITT1225. Nižšie hodnotíme model pri použití 26-mesačných výsledkov pre populáciu ITT1225 adjustovaných metódou RPSFTM, čo považujeme za základný scenár.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má tri stavy - na liečbe, bez liečby a smrť. Presuny medzi stavmi sú pre ATZ dané krivkou času do ukončenia liečby (v angl. time to treatment discontinuation, TTD^{*11}) – teda nie štandardne krivkou PFS - a krivkou OS, ktoré sú odvodené z adjustovaných výsledkov štúdie OAK pri 26-mesačnom sledovaní. Krivky komparátorov sú modelované rôznym spôsobom:

- V rámci prechodu do stavu bez liečby je docetaxel modelovaný z krivky TTD zo spoločného modelovania s ATZ na základe dát zo štúdie OAK.
- V rámci prechodu do ekvivalentu stavu bez liečby sú komparátory erlotinib a pemetrexed modelované naviazaním HR PFS z FP NMA na krivku PFS ATZ. Krivka PFS ATZ je vytvorená zo spoločného modelovania PFS ATZ a docetaxelu na základe dát zo štúdie OAK.
- Porovnanie so všetkými komparátormi docetaxel, erlotinib a pemetrexed v rámci OS je vytvorené pomocou naviazania časovo závislých HR OS hodnôt z FP NMA na krivku ATZ. Krivka OS ATZ je vytvorená zo spoločného modelovania OS pre ATZ a docetaxel na základe dát zo štúdie OAK.

Časovo závislé hodnoty HR boli získané cez NMA porovnanie metódou náhodných efektov frakčného polynómu (RE FP). Krivka TTD* pre docetaxel je odvodená zo štúdie OAK, krivky TTD* pre erlotinib a pemetrexed sú totožné s odvodenými krivkami PFS. Výsledky analýzy nákladovej efektívnosti pre ATZ uvádza DR vo FER v porovnaní s terapeutickým mixom, ktoré predstavujú priemer výsledkov ATZ v porovnaní s jednotlivými komparátormi vážený ich odhadovaným pomerným zastúpením v terapeutickej praxi na Slovensku prepočítaným tak, aby spolu tvorili 100%.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Použitie časovo závislých relatívnych HR získaných pomocou RE FP NMA **akceptujeme s výhradami** (viac v časti 5.2.4). Výsledky ATZ vs. terapeutický mix pre účely preukázania

¹¹ Skratka TTD bola použitá v častiach 1 - 4 pre čas do zhoršenia príznakov (z angl. time to deterioration, TTD). Z tohto dôvodu používame pre rozlíšenie * pre čas do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD*)

nákladovej efektívnosti **neakceptujeme**. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. Vo FER DR nesprávne uviedol, že model pozostáva z troch stavov - PFS, progresia ochorenia, smrť. V skutočnosti ide v základnom nastavení o použitie troch stavov - na liečbe, bez liečby a smrť. Takúto štruktúru akceptujeme vzhľadom na podávanie ATZ v štúdiu OAK do straty klinického prínosu; deklarovaný rozdiel v kvalite života v závislosti od užívania liečby a nie v závislosti od prítomnosti progresie a vzhľadom na výpočet nákladov pre dané stavy v závislosti od podávania liečby. Použitie uvedeného modelu akceptovala aj agentúra NICE [32, s.543].
- Nákladovú efektívnosť pre ATZ je potrebné preukázať v porovnaní s každým komparátorom samostatne. Liečivá, ktoré považujeme za relevantné komparátory (viď kapitola 3.2.4) netvorí jeden liečebný režim pacienta, ale predstavujú tri rôzne, vzájomne nezameniteľné liečebné režimy. Z tohto dôvodu nie je možné porovnanie výsledkov ATZ vs. terapeutický mix, ale je potrebné uvádzať výsledky ATZ v porovnaní s každým relevantným komparátorom jednotlivo.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Demografické charakteristiky vychádzajú z individuálnych patientskych dát štúdie OAK. Priemerný počiatočný vek v modeli je 62,8 roka; priemerná telesná hmotnosť 71,4 kg a priemerná telesná výška 167,6 kg. Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- V modeli je uvedená BSA 1,78 m², čo nie je v súlade s uvedenou priemernou hmotnosťou a výškou. Správne BSA je 1,806 m².
 - *Technická poznámka č. 1:* Na karte „Model Inputs“ je v bunke F27 pre BSA nesprávne zadané slovné spojenie „OAK study“ namiesto „OAK“. Nastavenie sme upravili.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Časový horizont 20 rokov je kratší ako štandardný celoživotný horizont, ktorý je preferovaný v hodnoteniach NIHO. Vzhľadom na charakter ochorenia, počiatočný priemerný vek pacientov a líniu liečby časový horizont akceptujeme.
- Model nezahŕňa limitáciu všeobecnou mortalitou. Štandardom modelov by malo byť zohľadnenie rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia na základe úmrtnostných tabuliek. V súlade s inými hodnoteniami NIHO sme zapracovali do ekonomického modelu limitáciu všeobecnou mortalitou. V tomto prípade však zapracovanie limitácie všeobecnou mortalitou nemá vplyv na pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental cost-utility ratio, ICUR), keďže pacienti v tak pokročilom štádiu zomierajú konzistentne s väčšou pravdepodobnosťou než v bežnej populácii.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti pochádzajú ATZ z klinickej štúdie OAK. V modeli sú pre rameno ATZ použité adjustované údaje pre populáciu ITT1225 s mediánom sledovania 26 mesiacov, DCO 01/2017. DR po výzve MZ SR č. 3 nepredložil novšie údaje. Prínos ATZ voči všetkým komparátorom (vrátane docetaxelu) DR predpokladá pomocou výsledku NMA vychádzajúcej z údajov štúdie OAK pre populáciu ITT1225 s mediánom sledovania 26 mesiacov pre ATZ a docetaxel. DR po výzve MZ SR č. 3 nepredložil aktualizáciu NMA na novšie údaje. Do ekonomického modelu vstupujú AE ATZ a docetaxelu odvodené z výsledkov štúdie OAK, pre erlotinib odvodené z výsledkov štúdie BR.21 a pre pemetrexed z SPC lieku Alimta [17].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie údajov pre rameno ATZ **akceptujeme**. Použitie nepriameho porovnania OS ATZ s komparátorom docetaxel **akceptujeme s výhradami**, nakoľko je k dispozícii priame porovnanie OS ATZ s docetaxelom vychádzajúce z klinickej štúdie OAK. Vo výzve MZ SR č. 4 zo dňa 7.3.2023 bol DR požiadaný o úpravu modelu tak, aby krivky pre OS a PFS docetaxelu boli odvodené z výsledkov štúdie OAK. Model je spojený s neistotou plynúcou z použitia starších dát klinickej štúdie OAK v priamom aj nepriamom porovnaní (DCO ITT1225 23.1.2017), pričom sú dostupné novšie dáta (DCO ITT1225 9.1.2019). Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Použitie nepriameho porovnania s komparátorom, v prípade ak sú k dispozícii dostatočne robustné dáta z priameho porovnania, **neakceptujeme**. Vždy preferujeme použitie údajov z priameho porovnania

pred nepriamym, nakoľko nepriame porovnanie je vždy spojené s určitou neistotou. Priame porovnanie ATZ vs. docetaxel bolo preferované aj v hodnotení NICE [32, s.554] a SÚKL [36, s.45].

- Miera neistoty vyplýva z použitia starších dát o účinnosti v priamom aj nepriamom porovnaní. Údaje o účinnosti zo štúdie OAK použité v modeli pre ATZ vychádzajú z DCO z 23.1.2017 pre populáciu ITT1225, rovnako aj údaje o účinnosti použité v modeli pre komparátory vychádzajú z NMA, ktorá zahŕňala údaje zo štúdie OAK pre ATZ aj docetaxel z DCO z 23.1.2017 pre populáciu ITT1225. DR nepredložil aktualizáciu NMA a modelu na najnovšie dostupné údaje. Vzhľadom na porovnateľné výsledky a dosiahnutie mediánu OS a PFS (zrelosť dát) naprieč všetkými DCO považujeme predpokladaný prínos ATZ voči komparátorom za akceptovateľný, avšak spojený s neistotou. Rozdiel v miere prežívania pacientov s ATZ a docetaxelom vyjadrený v percentuálnych bodoch (p.b.) pri 12, 18, 24, 36 a 48 mesiacoch pre jednotlivé DCO je zobrazený v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 16). Adjustácia výsledkov DCO 01/2019 nebola publikovaná. Porovnanie rozdielov pre neadjustované dáta DCO 01/2017 a DCO 01/2019 naznačuje mierne zlepšenie v rozdieloch OS pre DCO 01/2019. Vzhľadom na rozdielny čas vplyvu následnej liečby v jednotlivých DCO nie je možné automaticky predpokladať priamoúmerné zlepšenie aj pre prípadné adjustované dáta DCO 01/2019 v porovnaní s DCO 01/2017, neistota teda zostáva.
- Použitie údajov adjustovaných metódou RPSFTM akceptujeme vzhľadom na doterajšiu absenciu imunoterapie ako štandardne hradenej liečby v následnej línii liečby NSCLC na Slovensku (pozri tiež kapitolu 4.4.2 externá validita).
- Použitie AE pre ATZ a docetaxel z údajov klinickej štúdie OAK akceptujeme. DR používa v modeli akékoľvek AE s frekvenciou aspoň 10% v jednom z ramien a z nich len AE stupňa 3 a 4 [28]. Zvolenú hranicu frekvencie aspoň 10% považujeme za vysokú, vhodnejšie by bolo použitie hranice aspoň 5 % alebo započítanie všetkých TRAE stupňa 3 a 4, ktoré však neboli podľa zistení NIHO publikované. V porovnaní s hodnotením SÚKL boli použité mierne rozdielne AE [37]. Sumárna frekvencia použitých AE stupňa 3 a 4 [17] bola nižšia ako sumárny výskyt TRAE stupňa 3 a 4 zaznamenaný v štúdii OAK [28], čo považujeme za zdroj neistoty.

Tabuľka 16 Rozdiel v celkovom prežívaní medzi ATZ a docetaxelom v štúdii OAK pre rôzne DCO vyjadrený v p.b.

mesiace	12	18	24	36	48
ITT1225 DCO 01/2017	10,4 p.b.	9,9 p.b.	7,6 p.b.	-	-
ITT1225 DCO 01/2019 (požadované NIHO)	10,6 p.b.*	10,6 p.b.*	9,1 p.b.*	8,8 p.b.*	7 p.b.
ITT1225 DCO 01/2017 adjustované (model)	12,3 p.b.*	12 p.b.*	13 p.b.*	-	-
model základný scenár	■ p.b.	■ p.b.	■ p.b.	■ p.b.	■ p.b.

*KM dáta sú manuálne prevzaté z grafického zobrazenia kriviek, čo môže ovplyvniť presnosť uvedených hodnôt

Zdroj: [28, 29, 30, 41]

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Výsledná krivka OS pre ATZ bola zostavená kombináciou KM údajov a údajov extrapolovaných pomocou log-logistickej parametrickej funkcie (parametrický chvost). K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje dochádza v bode, keď je ešte 15% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. DR vybral ako najvhodnejšiu parametrickú funkciu log-logistickú na základe Akaikeho informačného kritéria (z angl. Akaike information criterion, AIC) a Bayesiánskeho informačného kritéria (z angl. Bayesian information criterion, BIC) a preferencie agentúry NICE. Parametrizácie vychádzajú zo spoločného modelovania pre ATZ a docetaxel. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 17). Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (viď Obrázok 7; Obrázok 8).

Krivky OS pre komparátory vrátane docetaxelu sú naviazané na krivku OS ATZ (odvodenú zo spoločného modelovania s docetaxelom) cez časovo závislé HR odvodené z RE FP.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Kombináciu použitia KM dát a parametrickej funkcie **akceptujeme**, avšak bod, od ktorého dochádza k prechodu z KM dát na extrapolované dáta preferujeme nastavenie na 10% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Použitie spoločného modelovania **akceptujeme s výhradami**. Výber log logistickej funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v modeli použil modelovanie OS krivky ATZ (z ktorej sú odvodené krivky komparátorov) na základe spojenej parametrizácie KM dát pre ATZ a docetaxel, čo predstavuje najvýznamnejší zdroj neistoty v predložennom modeli. Parametrizácia zvlášť pre každé rameno na základe KM dát pri modeli s rovnakým

komparátorom ako v klinickej štúdií je štandardnou praxou [38]. Je tiež preferovanou možnosťou pri nedodržaní proporcionality pomeru rizík, čo je prípad predloženého porovnania. Preto MZ SR 7.3.2023 vyzvalo DR na použitie samostatných parametrizácií pre ramená ATZ a docetaxel.

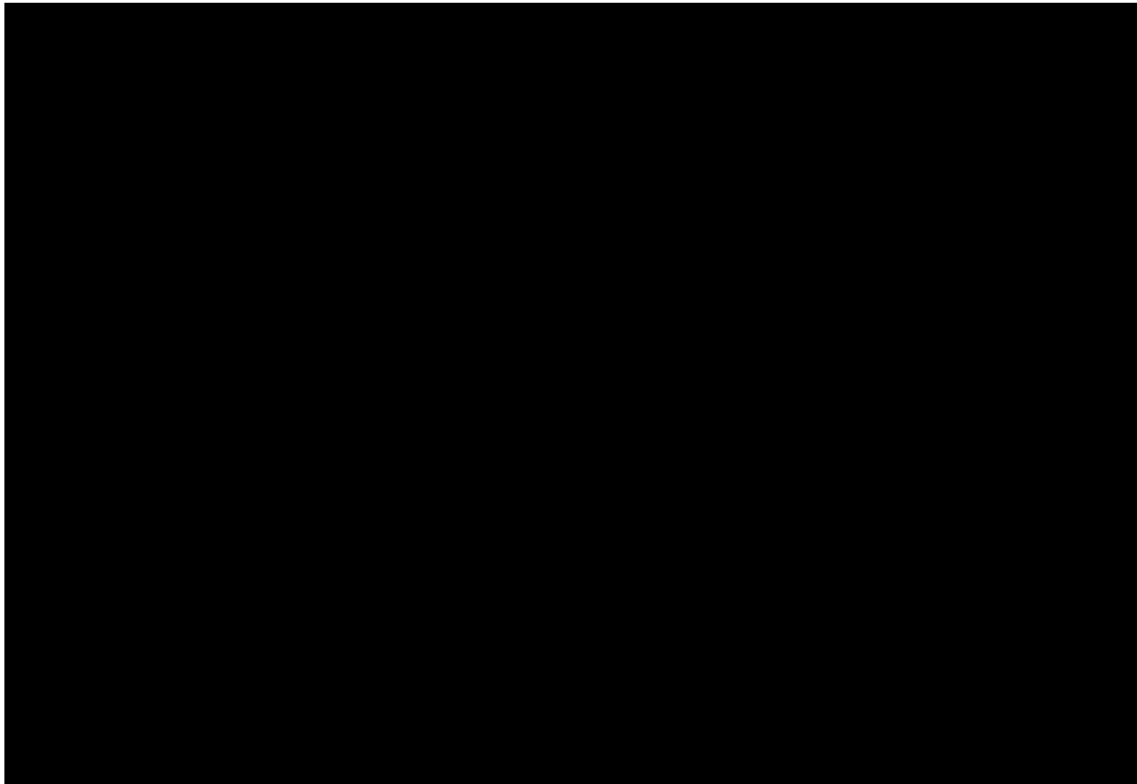
- DR v odpovedi na výzvu č. 4 model neupravil z organizačných dôvodov a uviedol, že práve z dôvodu nedodržania proporcionality pomeru rizík používa pre modelovanie FP.
- Keďže model neumožňuje iné ako spoločné modelovanie, NIHO považuje uvedený prístup za najvýznamnejší zdroj neistoty v predloženej modeli. NIHO súhlasí s použitím FP pre modelovanie v prípade nedodržania proporcionality pomeru rizík ak pre porovnanie intervencií nie sú dostupné priame dôkazy. Avšak, v prípade dostupnosti priameho porovnania preferuje možnosť samostatnej parametrizácie pre každé rameno.
- Neistou pochádzajúcu z použitia spojenej parametrizácie a nepriameho porovnania pre modelovanie krivky pre docetaxel ilustruje graf nižšie (viď Obrázok 9). Na obrázku možno pozorovať odlišný priebeh modelovaných KM dát docetaxelu a reálnych KM dát docetaxelu z klinickej štúdie.
- Výber log logistickej funkcie je v súlade s hodnotami AIC/BIC. Parametrizácie v modeli a ich AIC/BIC hodnoty vychádzajú zo spoločného modelovania OS dát pre ATZ a docetaxel. Vo FER boli pôvodne uvedené odlišné hodnoty AIC/BIC ako v modeli. Z dôvodu nezohľadnenia AIC/BIC hodnôt použitých v modeli s hodnotami uvedenými vo FER, zaslal NIHO 10.3.2023 emailom žiadosť o vysvetlenie. DR upresnil, že hodnoty vo FER sú nesprávne uvedené a správne uvedené hodnoty sú v modeli.
- DR vo FER nevysvetlil, čo predstavuje parametrizácia NPH Weibull, preto sme ju v hodnotení neakceptovali a zvažovali sme len štandardné parametrické funkcie.
- NICE vo svojom hodnotení pôvodne preferoval podľa vizuálneho posúdenia výber exponenciálnej funkcie, avšak podľa konzultácie s klinickým odborníkom bol podiel živých po 5 rokoch bližší klinickej praxi pri použití log logistickej funkcie [39]. Uvedený predpoklad sa zdá byť odôvodnený, nakoľko pri výbere log logistickej funkcie je podiel živých v modeli po 4 rokoch v ramene ATZ (■) pomerne blízky výsledkom 4 ročného prežívania pre ATZ z DCO 01/2019 (16 %) [30].
- Kombinácia KM dát a parametrického chvostu je v súlade s hodnotením NICE. Bod, od ktorého dochádza k zmene KM dát na extrapolované, určil NICE na 19 mesiacov (čo bol minimálny čas sledovania dát, ktoré hodnotil). Do tohto bodu NICE pokladá KM dáta za dostatočne robustné [32, s.548]. Upozorňujeme však, že hodnotenie NICE vychádzalo z údajov iného DCO, preto konkrétne závery nemusia byť automaticky aplikovateľné pre potreby hodnotenia NIHO. DR v podaní pre agentúru NICE zdôvodnil výber bodu, od ktorého dochádza k prechodu z KM dát na extrapolované dáta na základe údajov z literatúry [40], podľa ktorých sa má takýto bod nachádzať medzi 10-20 % pacientov vystavených riziku udalosti [32, s.237].
- Pri kombinácii KM dát a extrapolovaných dát považujeme za vhodné použitie KM dát tak dlho, ako je to možné. Na základe vizuálneho posúdenia krivky považujeme za vhodné použitie extrapolovaných dát od bodu, keď je ešte 10% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Do tohto bodu považujeme KM dáta za dostatočne plynulé. Výsledný priebeh kriviek modelovaných pre OS je zobrazený na grafe nižšie (viď Obrázok 9). Vo FER je nesprávne uvedené, že parametrizácia začína v bode, keď je ešte 15% pacientov liečených ATZ a 1% pacientov liečených docetaxelom vystavených riziku udalosti. Vzhľadom na to, že v základnom nastavení je krivka pre docetaxel modelovaná cez nepriame porovnanie naviazaním HR na krivku ATZ, nemá nastavenie percenta pacientov liečených docetaxelom žiadny vplyv na výslednú krivku pre OS docetaxel. Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o 521 €/QALY vs. docetaxel; 518 €/QALY vs. erlotinib a 428 €/QALY vs. pemetrexed.
- Modelovanie OS naviazaním HR na OS ATZ v prípade docetaxelu akceptujeme s výhradami. Uprednostnili by sme samostatné modelovanie OS docetaxelu na základe KM dát zo štúdie OAK.
- Modelovanie OS naviazaním HR na OS ATZ v prípade erlotinibu a pemetrexedu akceptujeme.

Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ukazovateli OS pre spojený model ATZ a docetaxel

	AIC	BIC
EXPONENTIAL		
WEIBULL		
LNORMAL		
GAMMA		
LLOGISTIC		
GOMPERTZ		
NPHWEIBULL		

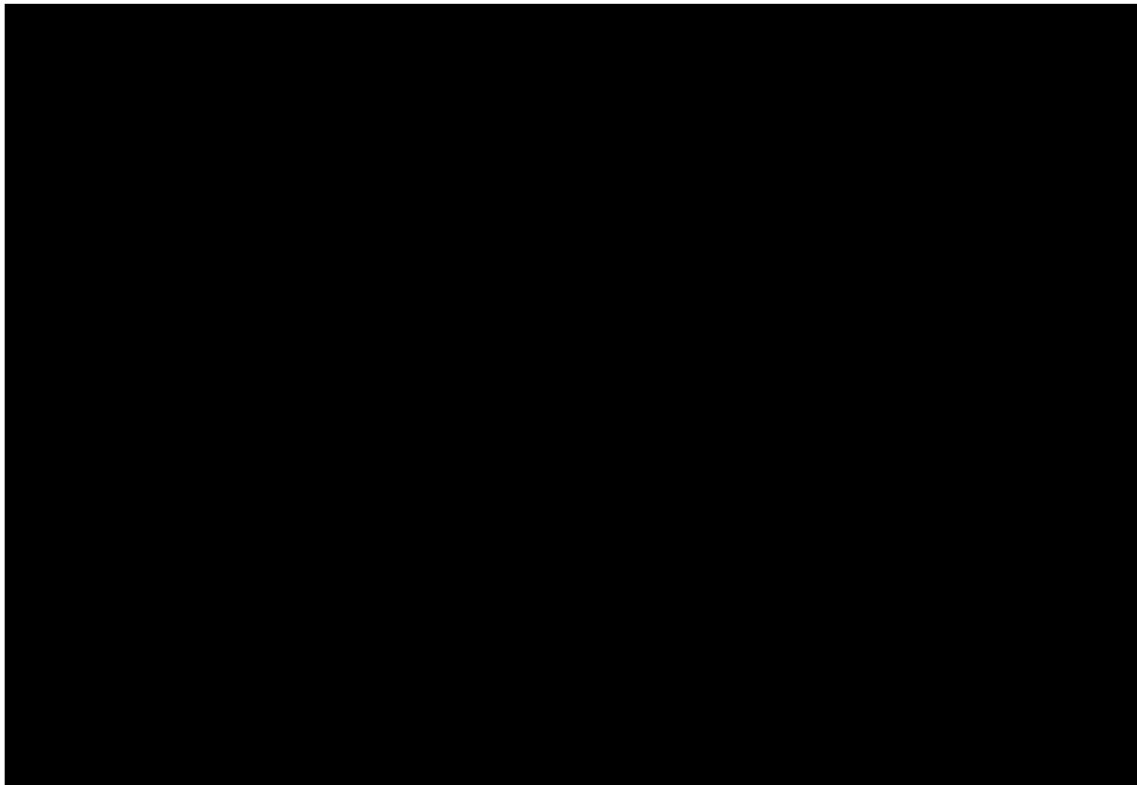
Zdroj: [41]

Obrázok 7 Parametrizácie OS a KM dáta pre ATZ



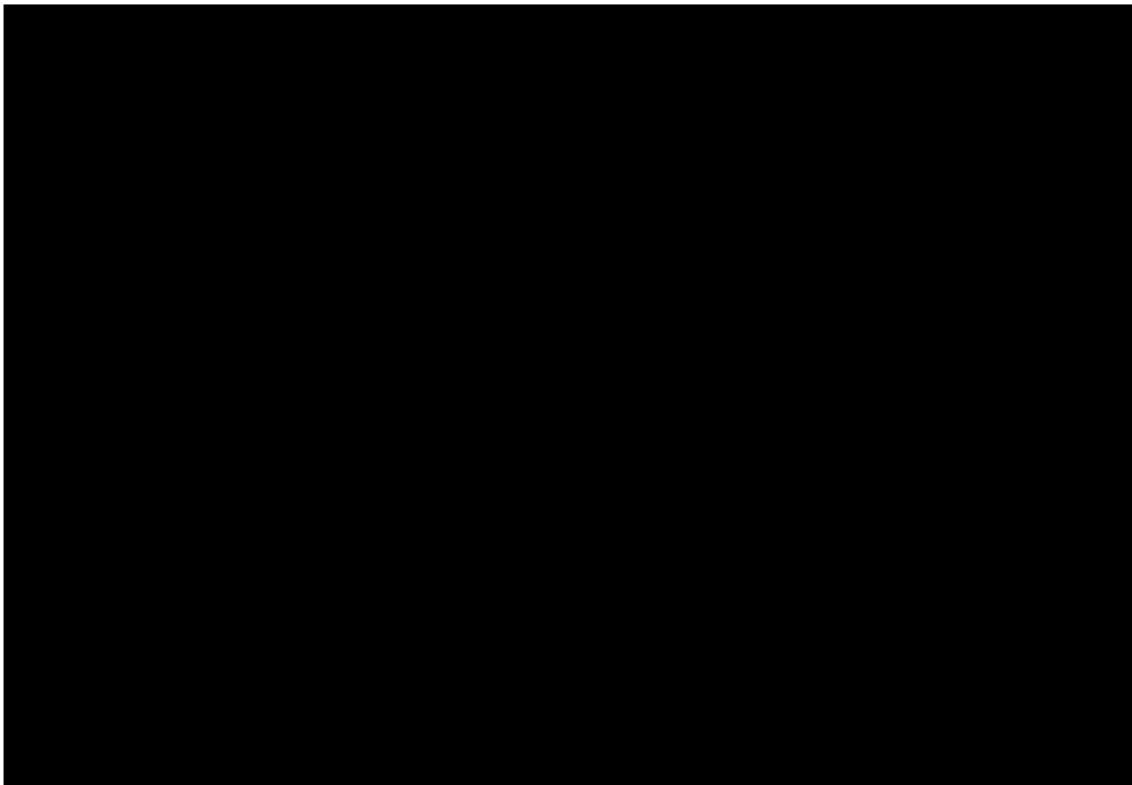
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 8 Parametrizácie OS a KM dáta pre docetaxel



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

Obrázok 9 Modelovaný priebeh všetkých kriviek OS a KM dáta pre ATZ a docetaxel



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

Prežívanie bez progresie

Modelovanie PFS v predloženom modeli slúži výlučne na odvodenie kriviek PFS erlotinibu a pemetrexedu. PFS ATZ ani docetaxelu do modelovania prínosu ATZ, resp. docetaxelu v základnom scenári nevstupuje.

Krivky PFS erlotinibu a pemetrexedu sú odvodené z krivky PFS ATZ. Krivka PFS pre ATZ bola zostavená kombináciou KM údajov a údajov extrapolovaných parametrickou funkciou generalizovaná gamma (gengamma)(parametrický chvost). Prechodu z KM údajov na extrapolované údaje dochádza v bode, keď je ešte 15% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. DR vybral ako najvhodnejšiu parametrickú funkciu gengamma na základe hodnôt AIC/BIC a jej akceptovania v hodnotení agentúry NICE. Parametrizácie vychádzajú zo spoločného modelovania pre ATZ a docetaxel. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 18). Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (viď Obrázok 10, Obrázok 11).

Krivky PFS pre erlotinib a pemetrexed sú naviazané na výslednú krivku PFS ATZ cez časovo závislé HR odvodené z RE FP.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Kombináciu použitia KM dát a parametrického chvostu **akceptujeme**, avšak bod, od ktorého dochádza k prechodu z KM dát na extrapolované dáta preferujeme nastavenie na 12,5% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Použitie spoločného modelovania **akceptujeme s výhradami**. Výber log logistickej funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Spojenú parametrizáciu ATZ a docetaxelu považujeme za problematickú z rovnakých dôvodov ako pri celkovom prežívaní. DR v odpovedi na výzvu č. 4 pre model neposkytol samostatné parametrizácie ani pre PFS.

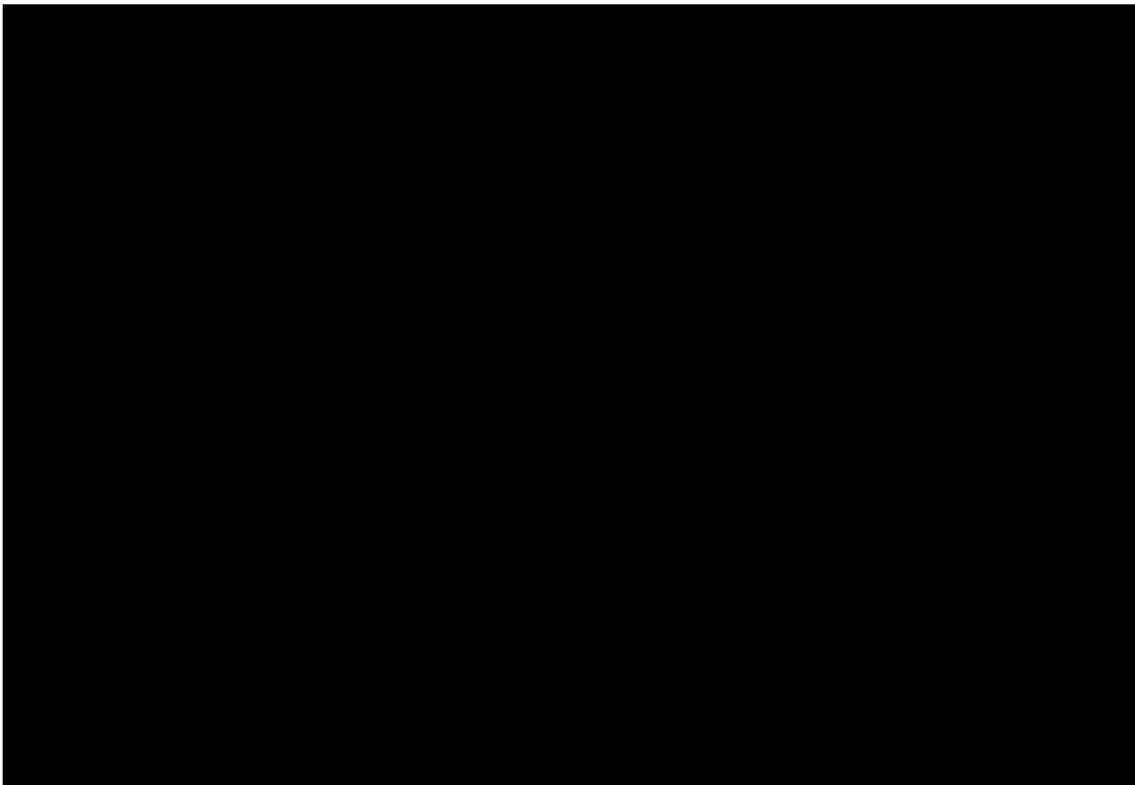
- Keďže model neumožňuje iné ako spoločné modelovanie, NIHO považuje uvedený prístup za najvýznamnejší zdroj neistoty v predložennom modeli. NIHO súhlasí s použitím FP pre modelovanie v prípade nedodržania proporcionality pomeru rizík v prípade nepriameho porovnania. Avšak, v prípade dostupnosti priameho porovnania preferuje možnosť samostatnej parametrizácie pre každé rameno.
- Neistou pochádzajúcu z použitia spojenej parametrizácie a nepriameho porovnania pre modelovanie krivky pre docetaxel ilustruje graf nižšie (viď Obrázok 12). Na obrázku možno pozorovať odlišný priebeh modelovaných KM dát docetaxelu a reálnych KM dát docetaxelu z klinickej štúdie.
- Výber gengamma funkcie je v súlade s hodnotami AIC/BIC. Parametrizácie v modeli a ich AIC/BIC hodnoty vychádzajú zo spoločného modelovania PFS dát pre ATZ a docetaxel. Vo FER boli pôvodne uvedené odlišné hodnoty AIC/BIC ako v modeli. Z dôvodu nezhody AIC/BIC hodnôt použitých v modeli s hodnotami uvedenými vo FER zaslal NIHO 10.3.2023 emailom žiadosť o vysvetlenie. DR upresnil, že hodnoty vo FER sú nesprávne uvedené a správne uvedené hodnoty sú v modeli.
- DR vo FER nevysvetlil, čo predstavuje parametrizácia NPH Weibull, preto sme ju v hodnotení neakceptovali a zvažovali sme len štandardné parametrické funkcie.
- Agentúra NICE akceptovala použitie gengama funkcie aj bod prechodu z KM dát na exrapolované dáta [32, s.534]. Upozorňujeme však, že hodnotenie NICE vychádzalo z údajov iného DCO, preto konkrétne závery nemusia byť automaticky aplikovateľné pre potreby hodnotenia NIHO.
- DR v podaní pre agentúru NICE zdôvodnil výber bodu od ktorého dochádza k prechodu z KM dát na exrapolované dáta na základe údajov z literatúry [42], podľa ktorých sa má takýto bod nachádzať medzi 10-20 % pacientov vystavených riziku udalosti [32, s.237].
- Pri kombinácii KM dát a exrapolovaných dát považujeme za vhodné použitie KM dát tak dlho, ako je to možné. Na základe vizuálneho posúdenia krivky považujeme za vhodné použitie exrapolovaných dát od bodu, keď je ešte 12,5 % pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Do tohto bodu považujeme KM dáta za dostatočne plynulé. Výsledný priebeh modelovaných kriviek pre PFS je zobrazený na grafe nižšie (viď Obrázok 12).
- Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o 10 €/QALY vs. pemetrexed.
- Modelovanie PFS naviazaním HR PFS z FP NMA na PFS ATZ v prípade erloinibu a pemetrexedu akceptujeme.

Tabuľka 18: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ukazovateli PFS pre ATZ a docetaxel

	AIC	BIC
EXPONENTIAL		
WEIBULL		
LNORMAL		
GAMMA		
LLOGISTIC		
GOMPERTZ		
NPHWEIBULL		

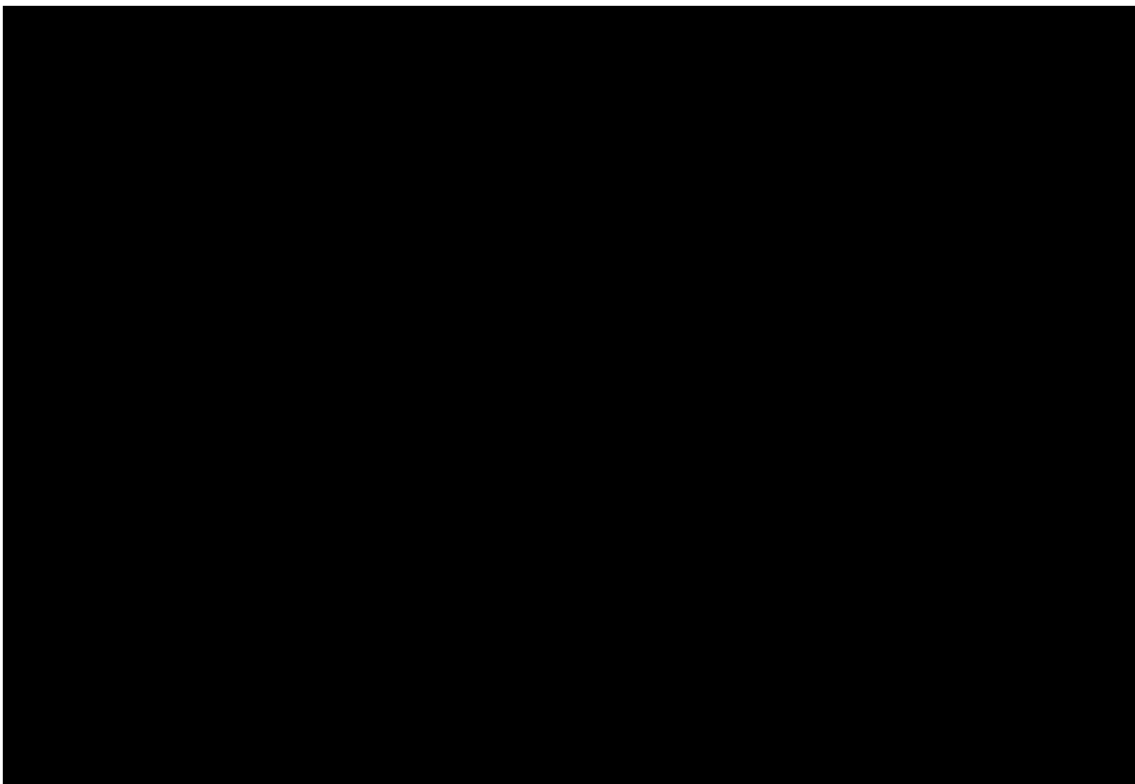
Zdroj: [41]

Obrázok 10 Parametrizácie PFS a KM dáta pre ATZ

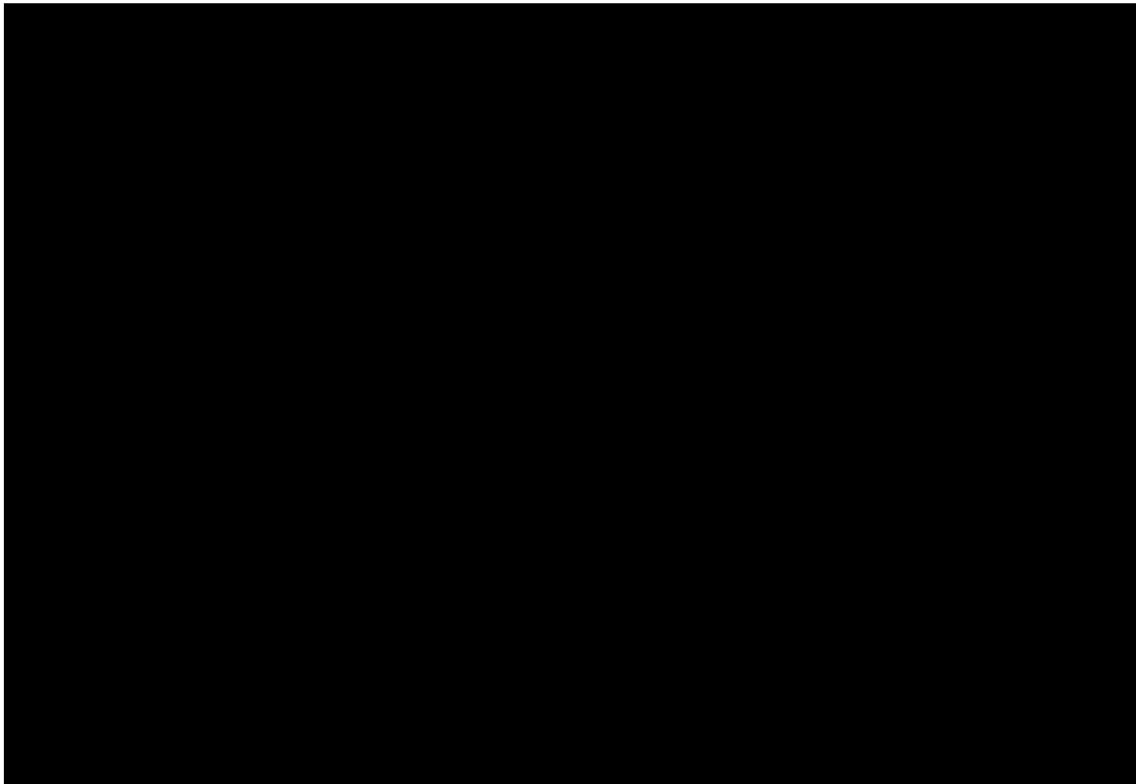


Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 11 Parametrizácie PFS a KM dáta pre docetaxel



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



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

Čas do ukončenia liečby (TTD*)

Na rozdiel od štandardného postupu je v predložennom modeli prínos ATZ a docetaxelu generovaný na základe krivky TTD namiesto krivky PFS, viac v časti 5.2.1.

Výsledná krivka TTD* pre ATZ bola zostavená kombináciou KM údajov a údajov extrapolovaných parametrickou funkciou gengamma (parametrický chvost). K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje dochádza v bode, keď je ešte 15% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Výsledná krivka TTD* pre docetaxel bola zostavená kombináciou KM údajov a údajov extrapolovaných parametrickou funkciou gengamma (parametrický chvost). Prechodu z KM údajov na extrapolované údaje dochádza v bode, keď je ešte 1% pacientov liečených docetaxelom vystavených riziku udalosti. Parametrizácie vychádzajú zo spoločného modelovania pre ATZ a docetaxel. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (vid' Tabuľka 19). Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (vid' Obrázok 13, Obrázok 14).

Krivky TTD* pre erlotinib a pemetrexed sú totožné s ich odvodenými krivkami PFS (viac vyššie). DR vybral ako najvhodnejšiu parametrickú funkciu gengamma, rovnakú ako v prípade modelovanej krivky pre PFS, ktorá bola zároveň akceptovaná aj v hodnotení agentúry NICE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Kombináciu použitia KM dát a parametrického chvostu **akceptujeme**, avšak bod, od ktorého dochádza k prechodu z KM dát na extrapolované dáta preferujeme nastaviť na 12,5% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Použitie spoločného modelovania **akceptujeme s výhradami**. Výber gengamma funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

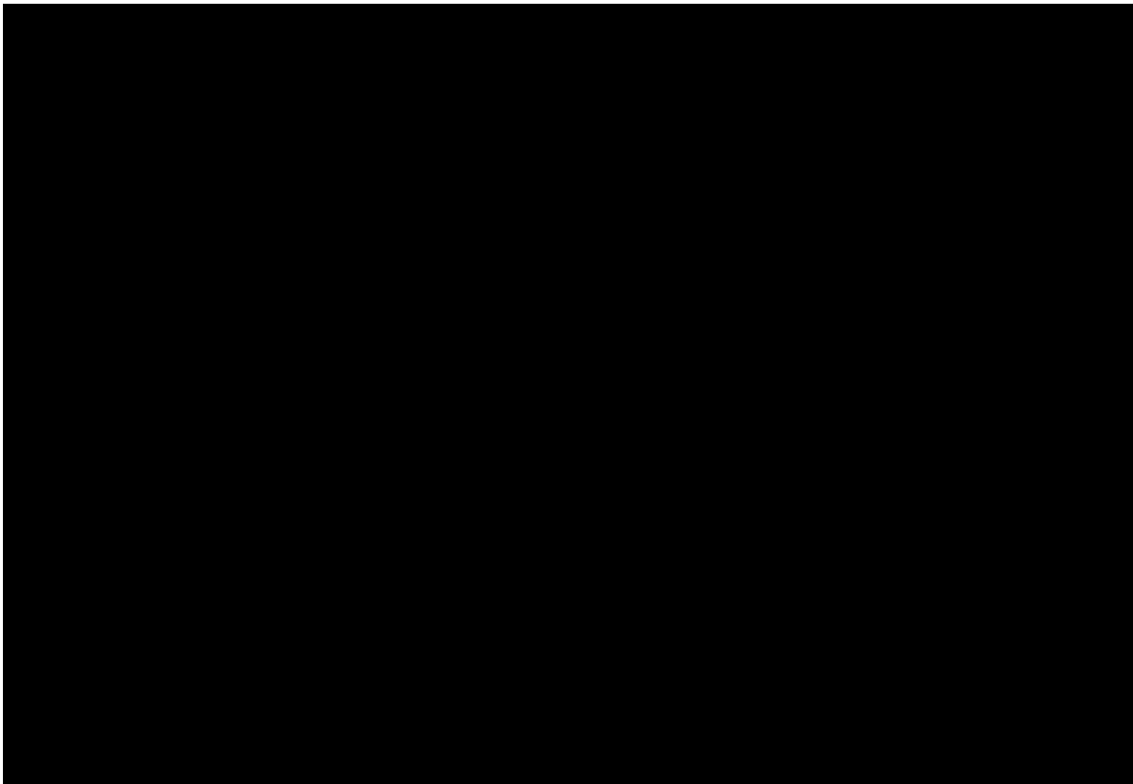
- Spojenú parametrizáciu ATZ a docetaxelu považujeme za problematickú z rovnakých dôvodov ako pri celkovom prežívaní. DR v odpovedi na výzvu č. 4 pre model neposkytol samostatné parametrizácie ani pre TTD*.
- Keďže model neumožňuje iné ako spoločné modelovanie, NIHO odpoveď neakceptuje a v prípade dostupnosti priameho porovnania preferuje možnosť samostatnej parametrizácie pre každé rameno. Avšak, vzhľadom na použitie reálnych KM údajov pre modelovanie krivky pre docetaxel z klinickej štúdie takmer do bodu 0, nepredstavuje uvedený postup v tomto prípade významný zdroj neistoty, čo ilustruje graf nižšie (viď Obrázok 15).
- Výber gengamma funkcie nie je v súlade s hodnotami AIC/BIC, ktoré pre funkciu gengamma ukazujú až 3. najlepší štatistický fit. Parametrizácie v modeli a ich AIC/BIC hodnoty vychádzajú zo spoločného modelovania TTD* dát pre ATZ a docetaxel. Použitie funkcie gengamma pre TTD* (zhodou okolností rovnakou ako pre PFS) je v súlade s hodnotením NICE [32, s.534]. Upozorňujeme však, že hodnotenie NICE vychádza z iného DCO, preto konkrétne závery nemusia byť automaticky aplikovateľné pre potreby hodnotenia NIHO. Keďže však krivky TTD* pre erlotinib a pemetrexed sú totožné s krivkami PFS odvodenými od krivky PFS pre ATZ modelovanej pomocou funkcie gengamma, súhlasíme s použitím rovnakej parametrizácie aj pre modelovanie krivky TTD* pre docetaxel a ATZ.
- DR vo FER nevysvetlil, čo predstavuje parametrizácia NPH Weibull, preto sme ju v hodnotení neakceptovali a zvažovali sme len štandardné parametrické funkcie.
- DR v podaní pre agentúru NICE zdôvodnil výber bodu, od ktorého dochádza k prechodu z KM dát na extrapolované dáta, na základe údajov z literatúry [43], podľa ktorých sa má takýto bod nachádzať medzi 10-20 % pacientov vystavených riziku udalosti [32, s.237].
- Pri kombinácii KM dát a extrapolovaných dát považujeme za vhodné použitie KM dát tak dlho, ako je to možné. Na základe vizuálneho posúdenia krivky považujeme za vhodné použitie extrapolovaných dát od bodu, keď je ešte 12,5 % pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti. Do tohto bodu považujeme KM dáta za dostatočne plynulé. Výsledný priebeh modelovaných kriviek pre TTD* je zobrazený na grafe nižšie (viď Obrázok 15).
- Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o 545 €/QALY vs. docetaxel; 605 €/QALY vs. erlotinib a 524 €/QALY vs. pemetrexed.

Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ukazovateli TTD* pre ATZ a docetaxel

	AIC	BIC
EXPONENTIAL		
WEIBULL		
LNORMAL		
GAMMA		
LLOGISTIC		
GOMPERTZ		
NPHWEIBULL		

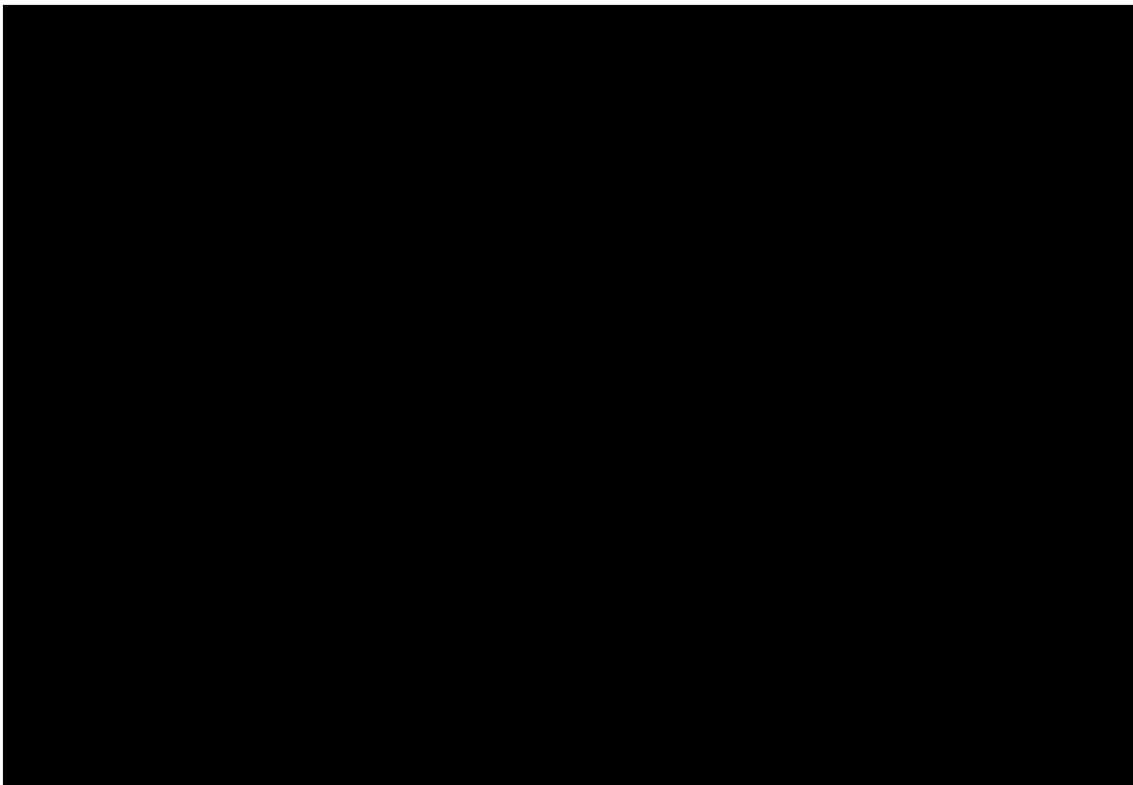
Zdroj: [41]

Obrázok 13 Parametrizácie TTD a KM dáta pre ATZ*

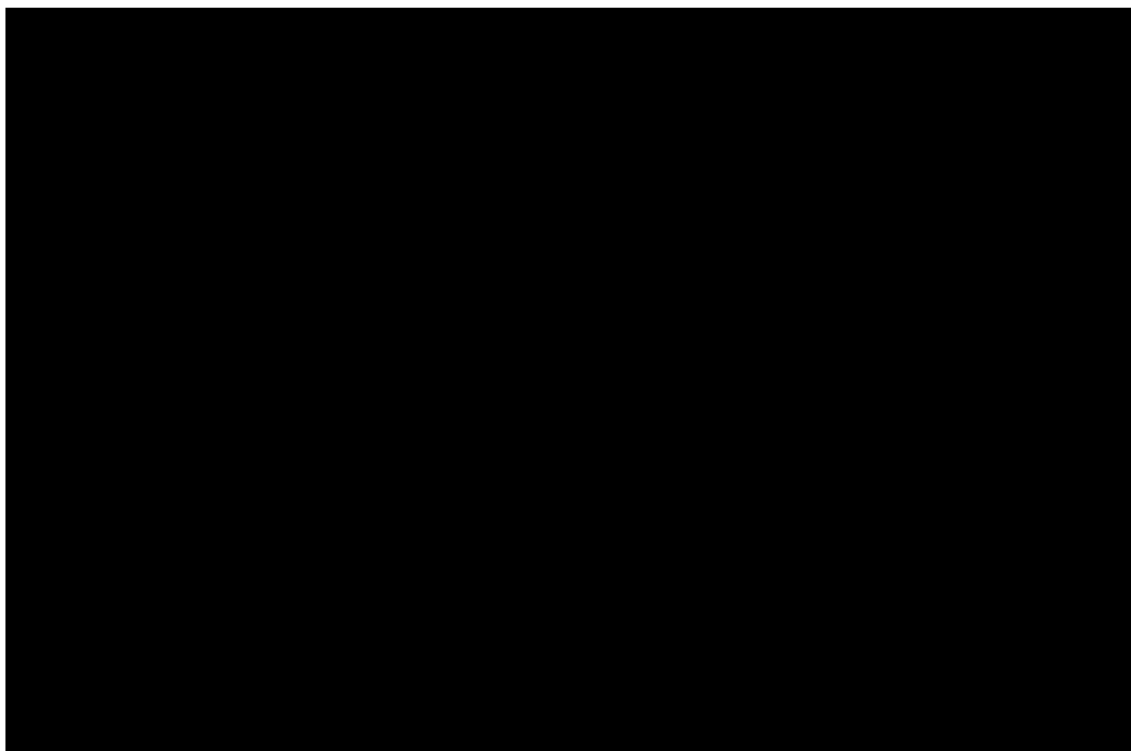


Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 14 Parametrizácie TTD a KM dáta pre docetaxel*



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



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

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá, že relatívny prínos ATZ časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- V súlade so súčasne publikovanými hodnoteniami NIHO pre ATZ v ostatných indikáciách, ktoré sú súčasťou konania [50, 51] a na základe charakteru mechanizmu účinku ATZ súhlasíme s predpokladom, že efekt liečby bude pretrvávať aj po ukončení užívania ATZ. Evidujeme diskusiu v agentúre NICE o dĺžke tohto efektu v súvislosti s predpokladom vyprchania prínosu liečiva pembrolizumab [44, 39]. Na základe informácií doposiaľ zhromaždených NIHO sa prikláňame k záveru, že nie je možné s dostatočnou istotou túto dĺžku určiť.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 20), v závislosti od stavu (na liečbe/bez liečby) a času do smrti. Údaje pochádzajú zo štúdie OAK, zber údajov bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-3L. Hodnoty utilít predpokladajú kvalitu života v stave na liečbe a v stave bez liečby rovnakú pre všetky intervencie. Hodnoty disutilít z dôvodu nežiadúcich účinkov boli prevzaté z literatúry [45] a iného konania [46] a započítané samostatne v prvom cykle. DR v modeli nezohľadnil znižovanie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.

Tabuľka 20: Prehľad hodnôt utilít použitých v ekonomickom modeli

obdobie pred smrťou	priemerná hodnota utility na liečbe (95% CI)	priemerná hodnota utility bez liečby (95% CI)
≤ 5 týždňov pred smrťou	0,39 (0,24-0,55)	0,35 (0,27-0,44)
> 5 a ≤ 15 týždňov pred smrťou	0,61 (0,53-0,68)	0,43 (0,37-0,49)
> 15 a ≤ 30 týždňov pred smrťou	0,71 (0,69-0,74)	0,58 (0,55-0,61)
≥ 30 týždňov pred smrťou	0,77 (0,75-0,78)	0,68 (0,66-0,71)

Zdroj: [17, 32, 41]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. **Neakceptujeme** nepoužitie disutilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku, ktoré sme do modelu doplnili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty utilít získané v klinickej štúdii OAK dotazníkom EQ-5D-3L považujeme za vhodný zdroj údajov o kvalite života populácie podľa PICO.
- Rovnakú hodnotu kvality života na liečbe bez ohľadu na intervenciu akceptujeme. Rozdiely v kvalite života spôsobenej rozdielnymi AE pri konkrétnych intervenciách sú zohľadnené zapracovaním disutilít z dôvodu AE.
- Rozdielne hodnoty kvality života v závislosti od času do smrti akceptujeme, nakoľko CI pre jednotlivé stavy sú relatívne úzke a okrem jedného prípadu sa vzájomne neprekrývajú. Zároveň utility sa konzistentne znižujú, čím je pacient bližšie stavu smrti. Uvedený postup aplikovania údajov o kvalite života akceptoval aj NICE [32, s. 543].
- Predložený model nemal zakomponovanú možnosť použitia disutilít pre zvyšujúci sa vek, čo bolo kritizované aj agentúrou NICE [32 s.544]. V súlade s inými hodnoteniami NIHO sme zapracovali do ekonomického modelu zníženie utilít vplyvom veku podľa publikácie Ara a Brazier (2010) [47]. Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o približne 1,5 tis €/QALY vs. docetaxel; 1,6 tis €/QALY vs. erlotinib a 1,1 tis €/QALY vs. pemetrexed.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch. V základnom nastavení modelu je použitá korekcia na polovicu cyklu od 1. cyklu ako priemer aktuálneho a nasledujúceho cyklu cez modelovanie PFS, TTD* a OS. Korekcia TTD* je použitá iba pre ATZ a docetaxel a korekcia PFS a OS je použitá rovnako pri všetkých intervenciách.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili.

- Dĺžka cyklu v modeli je jeden týždeň, čo považujeme za dostatočne krátky cyklus obzvlášť vzhľadom na trojtýždňový liečebný cyklus ATZ, docetaxelu a pemetrexedu. Použitie korekcie na polovicu cyklu nepovažujeme za potrebné.
- Nakoľko ATZ, docetaxel a pemetrexed sú podávané vždy v prvý deň trojtýždňového cyklu a jeden cyklus v modeli má dĺžku len 1 týždeň, nepovažujeme korekciu na polovicu cyklu pre modelovanie TTD* za vhodné, keďže náklady ani prínosy sa v priebehu cyklu v realite nemenia. Aplikovanie korekcie pre TTD* v tomto prípade predstavuje nereálne znižovanie nákladov pre uvedené i.v. podávané intervencie. Odstránenie korekcie na polovicu cyklu pre TTD* preferoval aj NICE [32 s.544].
- Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o približne ■ €/QALY vs. docetaxel; ■ €/QALY vs. erlotinib a ■ €/QALY vs. pemetrexed.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa ZKL platného v čase podania žiadosti (od 1.9.2022 do 30.9.2022).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Náklady na balenia podľa ZKL platného v čase publikovania hodnotenia (od 1.4.2023 do 30.4.2023) sú totožné s predloženým nastavením.

Náklady na následnú liečbu

DR predpokladá rovnaké zastúpenie následnej liečby pre ATZ, docetaxel, erlotinib aj pemetrexed. Zloženie následnej liečby uvádzame v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 21). DR pôvodne vo FER neuviedol zloženie a podiely následnej liečby použiteľ v modeli. NIHO z tohto dôvodu zaslal 10.3.2023 DR emailom žiadosť o vysvetlenie. DR vo svojej odpovedi zo 17.3.2023 uviedol tabuľku z modelu, avšak zdroj zloženia a zastúpenia jednotlivých liečebných režimov v následnej línii neuviedol.

Tabuľka 21 Zloženie následnej liečby podľa DR

	% podiel pacientov
docetaxel	
erlotinib	
vinorelbin	
bez liečby	

Zdroj: [41]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- V základnom scenári DR predpokladá zloženie následnej liečby rovnaké pre všetky ramená bez ohľadu na aktuálnu liečbu. NIHO považuje tento postup za klinicky nerelevantný.
- NIHO oslovil 31.3.2023 emailom odborníka s doplňujúcou otázkou, či je súčasťou terapeutickej praxe aj možnosť, aby pacient užíval rovnaké liečivo v druhej a tretej línii. Odborník v odpovedi na email 3.4.2023 uviedol, že dané liečivo sa v danej línii používa do progresie ochorenia alebo do toxicity a v následnej línii sa už dané liečivo nepoužíje.
- Z uvedeného teda vyplýva, že pacienti liečení docetaxelom už nebudú v následnej liečbe liečení docetaxelom. Podobne pacienti liečení erlotinibom už nebudú v následnej liečbe liečení erlotinibom.
- Na základe vyššie popísaného pravidla sme následnú liečbu upravili pre jednotlivé ramená v modeli podľa tabuľky nižšie (viď Tabuľka 22).
- Modeli sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o 167 €/QALY vs. docetaxel a zvýšenie o 727 €/QALY vs. erlotinib.
- Zároveň je s nastavením zvoleného zloženia liečby naďalej spojená neistota kvôli neuvedeniu zdroja predložených údajov zo strany DR.

Tabuľka 22 Zloženie následnej liečby podľa NIHO

následná liečba	rameno modelu	ATZ	docetaxel	erlotinib	pemetrexed
docetaxel					
erlotinib					
vinorelbin					
bez liečby					

Ostatné náklady

Pre určenie nákladov na podpornú zdravotnú starostlivosť vychádza DR z publikácie Mazal a Kováčová [18]. Pre výkony a hospitalizácie súvisiace s AE určil DR výšku nákladov na základe databázy jednotkových nákladov MZ SR (OAHTA). Náklady súvisiace s terminálnou starostlivosťou prevzal DR z konania ID 14082 (liek Keytruda).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Do modelu sme doplnili náklady na hospitalizácie z iných príčin ako AE a použité náklady sme aktualizovali podľa databázy jednotkových nákladov s aktuálnou celoslovenskou základnou sadzbou pre rok 2023 vo výške 2400 eur [48]. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- DR pre výpočet nákladov na AE používa náklady na hospitalizácie v súvislosti s liečbou AE. Pre ich výpočet uplatňuje databázu jednotkových nákladov [49] so základnou celoslovenskou sadzbou aktuálnou pre rok 2022 (platnú v čase podania) vo výške 1582 eur. Základná celoslovenská sadzba pre rok 2023 bola MZ SR určená vo výške 2400 eur [48] (platná v čase publikovania hodnotenia). Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o ■■■ €/QALY vs. docetaxel; ■■■ €/QALY vs. erlotinib a ■■■ €/QALY vs. pemetrexed.
- Náklady na terminálne štádium sme navýšili pomerne vzhľadom na navýšenie základnej celoslovenskej sadzby (vynásobili sme pomerom 2400/1582). Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o ■■■ €/QALY vs. docetaxel; ■■■ €/QALY vs. erlotinib a ■■■ €/QALY vs. pemetrexed. Vzhľadom na to, že sme nemali k dispozícii výpočet nákladov a skladbu zdravotnej starostlivosti na terminálne štádium z konania ID 14082, použitý údaj aj úprava NIHO sú spojené s neistotou.
- DR do nákladov na zdravotnú starostlivosť nezahrnul náklady na hospitalizácie z iných dôvodov ako AE. Náklady na hospitalizáciu boli súčasťou hodnotenia nákladovej efektivity ATZ v ČR [37].

- DR používa náklady na zdravotnú starostlivosť podľa publikácie Mazal a Kováčová [18], avšak preberá len náklady na vyšetrenia. Z tej istej publikácie vyberáme: „Hospitalizácia pacienta s NSCLC po ukončení cytostatickej liečby počas jedného roka z dôvodu iného ako je resekcia nádoru, operačný zákrok pre diagnostické účely, rádioterapia alebo výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou bola potrebná u 73% pacientov, najmä na onkologických, pneumologických alebo interných oddeleniach. Priemerne bolo potrebné pacientov hospitalizovať 3,08- krát ročne.“ [18, s. 5]. Túto skutočnosť sme zohľadnili v modeli odlišným spôsobom v stave „bez liečby“ a v stave „na liečbe“.
- **Náklady na hospitalizácie v stave „bez liečby“.** Uvedené hospitalizácie sa týkali pacientov po ukončení cytostatickej liečby, preto sme ich aplikovali na stav „bez liečby“. Pre výpočet nákladov sme použili frekvenciu hospitalizácie z vyššie uvedenej citácie prepočítanú na jeden cyklus násobenú podielom hospitalizovaných pacientov a jednotkové náklady z databázy jednotkových nákladov na hospitalizáciu sme použili v súlade s konaním ID 14082 (liek Keytruda) aktualizované na celoslovenskú základnú sadzbu platnú v čase hodnotenia. Náklady na hospitalizáciu na jeden cyklus predstavujú podľa NIHO 140,54 eur.
 - *Technická poznámka č. 2: Výpočet nákladov na hospitalizácie v stave „bez liečby“ na jeden týždeň:*
 - $x = [(3,08/365,25) * 7 * 0,73] * [1,3590 * 2400]$
 - $x = 140,54$ eur
 - kde:
 - 3,08 je počet hospitalizácií za rok [18]
 - 365,25 je počet dní v roku
 - 7 je počet dní pre jeden cyklus v modeli [17]
 - 0,73 je podiel pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu [18]
 - 1,3590 je váha hospitalizácie s kódom E71A z OAHTA [49]
 - 2400 je celoslovenská základná sadzba [48]
 - *Technická poznámka č. 3: Náklady na podpornú starostlivosť po ukončení liečby pre erlotinib na karte „Erlo - ITC“ sú v predloženej modeli počítané na základe chybného vzorca. Vzorec v bunkách AK26-AK1578 sme upravili tak, aby počítal náklady s použitím správnej bunky z karty „Cost Inputs“.*
 - *Technická poznámka č. 4: Náklady na podpornú starostlivosť po ukončení liečby pre pemetrexed na karte „Peme - ITC“ sú v predloženej modeli počítané na základe chybného vzorca. Vzorec v bunkách AK13-AK1578 sme upravili tak, aby počítal náklady s použitím správnej bunky z karty „Cost Inputs“.*
- **Náklady na hospitalizácie v stave „na liečbe“.** Pre výpočet nákladov na hospitalizácie pre stav na liečbe sme vychádzali z konania ID 14082 (liek Keytruda). Keďže uvedené podanie sa týkalo prvej línie liečby, do úvahy sme brali náklady po progresii (čo predstavuje druhú líniu, v prípade aktuálneho hodnotenia teda stav „na liečbe“). Náklady sme navýšili pomerne k pomernému navýšeniu základnej celoslovenskej sadzby (vynásobili sme pomerom 2400/1582). Súčasne sme pre ATZ aplikovali zníženie pomerne ako v konaní ID 14082 (liek Keytruda) (vydelili sme pomerom 73,41/9,30 – FER Keytruda s. 23).
- Výsledné úpravy vedú k zmene ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o približne ■■■ €/QALY vs. docetaxel; ■■■ €/QALY vs. erlotinib a ■■■ €/QALY vs. pemetrexed.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov v prípade pemetrexedu a docetaxelu sa vyhadzujú. ATZ má fixné dávkovanie, ktoré nezávisí od hmotnosti, preto nedochádza k vzniku nespotrebovaných zvyškov. V prípade erlotinibu, ktorý je podávaný perorálne, DR nepočíta s nákladmi na odpad.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s výhradou** pre náklady na pemetrexed a erlotinib.

- V prípade pemetrexedu DR predpokladá potrebu použitia dvoch 500 mg balení pre prípravu i.v. infúzie s dávkou 890 mg. V ZKL je zaradený aj pemetrexed v balení 100 mg. Pripraviť i.v. infúziu s dávkou pemetrexedu 890 mg je teda možné aj s použitím jedného 500 mg balenia (úhrada zdravotnej poisťovne (ZP) za jedno balenie je 401,90 €) a štyroch 100 mg balení (úhrada ZP za jedno balenie je 80,38 €). Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o približne ■■■ €/QALY vs. pemetrexed.
- V prípade erlotinibu, ktorý je užívaný vo forme tabliet predpokladáme, že v priemere pacientovi pri ukončení liečby zostane polovica nespotrebovaného balenia, pričom ZP uhradené bolo pri výdaji celé balenie. Z tohto dôvodu sme ku konečným nákladom pripočítali aj náklady na polovicu

nespotrebovaného balenia lieku so zohľadnením diskontácie. Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o približne ■ €/QALY vs. erlotinib.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu



Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý je prehľadný, dostatočne variabilný a bezproblémovo funkčný. Pri zmene nastavení sa výsledok prepočíta okamžite. Grafy prezentujúce modelované krivky obsahovali neaktuálne komparátory a bola potrebná ich úprava. Zmeny v nastaveniach sa na grafoch prejavili do niekoľko sekúnd, čo však nekomplikovalo prácu s modelom.

Farmako-ekonomický rozbor

Nedostatkom sú nedostatočné, niekedy nepresné alebo chýbajúce vysvetlenia vo FER. V niektorých prípadoch sú dokonca vo FER popísané skutočnosti, ktoré nekorešpondovali s realitou modelu, čo sťažovalo prácu a vyžadovalo si dodatočné vysvetlenia a upresnenia od DR. Celkovo hodnotíme FER ako príliš stručný a s nedostatočnou kvalitou.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Nižšie uvádzame výsledky pre základný scenár. Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný DR v rámci odpovede na výzvu č. 4 dňa 3.4.2023, ktorý používa 26 mesačné výsledky pre populáciu ITT1225 adjustované metódou RPSFTM a výsledky NMA získané modelom RE FP. V základnom scenári DR predpokladá úhradu vo výške █████ eur/balenie a █████. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 23). ATZ je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči erlotinibu s ICUR vo výške █████-tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 23 Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	ATZ	docetaxel	erlotinib	pemetrexed
Roky života (diskontované)	████	████	████	████
QALY				
pred progresiou / na liečbe	████	████	████	████
zníženie z dôvodu AE	████	████	████	████
po progresii / bez liečby	████	████	████	████
spolu	████	████	████	████
Náklady [€]				
Náklady pred progresiou / na liečbe				
- lieky	████	████	████	████
- podanie liekov	████	████	████	████
- AE	████	████	████	████
- podporná zdravotná starostlivosť	████	████	████	████
spolu	████	████	████	████
Náklady po progresii / bez liečby				
- podporná zdravotná starostlivosť	████	████	████	████
- následná liečba	████	████	████	████
spolu	████	████	████	████
Terminálna starostlivosť	████	████	████	████
Náklady spolu	████	████	████	████
ATZ vs.				
Inkrementálne QALY	-	████	████	████
Inkrementálne náklady [€]	-	████	████	████
ICUR [€ / 1 QALY]	-	████	████	████
Prahová hodnota – násobok *	-	3	3	3
Prahová hodnota [€] *	-	54 325,93	54 325,93	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 pri 26-mesačných dátach ukazuje, že ATZ nie je nákladovo efektívny, voči komparátoru erlotinib dosahuje ICUR vo výške █████ eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54 325,93 € / QALY. Požadovaná úhrada █████ eur predstavuje █████ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava █████ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární, čo predstavuje maximálnu úhradu vo výške █████ eur za jedno balenie. Prístup vážená nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečby považujeme za neakceptovateľný, nová intervencia musí preukázať nákladovú efektívnosť voči každému relevantnému komparátoru jednotlivo. DR už na základe predloženého ekonomického modelu pri 26-mesačnom sledovaní potrebuje poskytnúť zľavu na balenie lieku Tecentriq, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model tak, 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):

- BSA je podľa štúdie OAK.
- Zohľadňuje sa všeobecná mortalita.
- K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje pri modelovaní celkového prežívania dochádza v bode, keď je ešte 10% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti.
- K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje pri modelovaní prežívania bez progresie dochádza v bode, keď je ešte 12,5% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti.
- K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje pri modelovaní času do ukončenia liečby dochádza v bode, keď je ešte 12,5% pacientov liečených ATZ vystavených riziku udalosti.
- Kvalita života zohľadňuje vek pacienta
- Korekcia na polovicu cyklu sa neaplikuje
- Náklady na následnú liečbu pre jednotlivé ramená sme upravili podľa percentuálneho zastúpenia podľa odhadu NIHO (viď Tabuľka 22)
- Zahrnuli sme náklady na hospitalizácie z iných dôvodov ako AE
- Aktualizovali sme náklady na hospitalizácie podľa základnej celoslovenskej sadzby na rok 2023
- Opravili sme vzorec pre výpočet nákladov na podpornú zdravotnú starostlivosť pre komparátory erlotinib a pemetrexed
- Zahrnuli sme náklady na polovicu nespotrebovaného balenia erlotinibu a znížili náklady na pemetrexed z dôvodu iného zohľadnenia odpadu

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu, za dodržania predpokladu trvania liečby ATZ do straty klinického prínosu (úprava navrhovaného IO podľa NIHO) a

– výsledky scenára A (viď Tabuľka 24) a

– výsledky scenára B (Tabuľka 25).

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (viď Tabuľka 24), v prípade scenára A dosahuje ATZ ICUR voči erlotinibu na úrovni **59 752 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade ■ eur (prahová hodnota je 54 325,93/ 1 QALY). Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť ■ maximálna výška úhrady ZP za jedno balenie lieku Tecentriq 1200 mg v predmetnej indikácii maximálne vo výške ■ eur, čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3890,77 eur.

Tabuľka 24 Výsledky podľa ekonomického modelu podľa NIHO – scenár A

Výsledky	ATZ	docetaxel	erlotinib	pemetrexed
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
QALY				
pred progresiou / na liečbe	■	■	■	■
zníženie z dôvodu AE	■	■	■	■
po progresii / bez liečby	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady [€]				
Náklady pred progresiou / na liečbe				
- lieky	■	■	■	■
- podanie liekov	■	■	■	■
- AE	■	■	■	■
- podporná zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady po progresii / bez liečby				
- podporná zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
- následná liečba	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Terminálna starostlivosť	■	■	■	■
Náklady spolu	■	■	■	■
ATZ vs.				
Inkrementálne QALY	-	■	■	■
Inkrementálne náklady [€]	-	■	■	■
ICUR [€ / 1 QALY]	-	55 354	59 752	44 439
Prahová hodnota – násobok *	-	3	3	3
Prahová hodnota [€] *	-	54 325,93	54 325,93	54 325,93

* doplnené NIHO

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

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (viď Tabuľka 25), v prípade scenára B dosahuje ATZ ICUR voči erlotinibu na úrovni **67 782 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade ■ eur (prahová hodnota je 54 325,93/ 1 QALY). Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť ■ maximálna výška úhrady ZP za jedno balenie lieku Tecentriq 1200 mg v predmetnej indikácii maximálne vo výške ■ eur, čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3890,77 eur.

Tabuľka 25 Výsledky podľa ekonomického modelu podľa NIHO – scenár B

Výsledky	ATZ	docetaxel	erlotinib	pemetrexed
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
QALY				
pred progresiou / na liečbe	■	■	■	■
zníženie z dôvodu AE	■	■	■	■
po progresii / bez liečby	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady [€]				
Náklady pred progresiou / na liečbe				
- lieky	■	■	■	■
- podanie liekov	■	■	■	■
- AE	■	■	■	■
- podporná zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady po progresii / bez liečby				
- podporná zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
- následná liečba	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Terminálna starostlivosť	■	■	■	■
Náklady spolu	■	■	■	■
ATZ vs.				
Inkrementálne QALY	-	■	■	■
Inkrementálne náklady [€]	-	■	■	■
ICUR [€ / 1 QALY]	-	62 822	67 782	50 793
Prahová hodnota – násobok *	-	3	3	3
Prahová hodnota [€] *	-	54 325,93	54 325,93	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, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.3, 5.2.4.

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 26: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Mieru neistoty spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Za najvýznamnejší zdroj neistoty považujeme použitie spojenej parametrizácie ATZ a docetaxelu pre modelovanie kriviek OS a PFS ATZ, z ktorých následne vychádzajú krivky komparátorov,
- Prínosu docetaxelu bol modelovaný na základe nepriameho porovnania a ATZ hoci sú k dispozícii dáta z priameho porovnania. Výsledky modelovania docetaxelu sa relatívne výraznejšie odkláňajú od KM dát docetaxelu.
- Do modelu neboli zahrnuté najaktuálnejšie dáta zo štúdie OAK.
- Iný spôsob zahrnutia AE ako je bežná prax, keď sú uvažované AE zo štúdie OAK s frekvenciou nad 10% a nie štandardným spôsobom s frekvenciou nad 5% alebo TRAE (viac kapitole 5.2.3).
- DR tiež nedodal aktualizáciu NMA porovnania voči erlotinibu a pemetrexedu s použitím najnovších dát štúdie OAK.
- Mierna neistota je tiež spojená s nákladmi na podpornú liečbu v zdravotných stavoch a terminálnom štádiu, keďže neboli k dispozícii výpočty týchto nákladov.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model pri použití 26-mesačných výsledkov štúdie OAK pre populáciu ITT1225 adjustovaných metódou RPSFTM a výsledkov RE FP NMA vychádzajúcej z tých istých výsledkov štúdie OAK. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

V NIHO nastavení ATZ pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol ATZ voči erlotinibu ICUR na úrovni [redacted] € / QALY, pričom prahová hodnota je 54 325,93 € / QALY. Požadovaná úhrada [redacted] eur predstavuje [redacted] % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava [redacted] % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární, čo predstavuje maximálnu úhradu vo výške [redacted] eur za jedno balenie. Prístup váženia nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečby komparátormi považujeme za neakceptovateľný, nová intervencia musí preukázať nákladovú efektívnosť voči každému relevantnému komparátoru jednotlivo. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ATZ voči docetaxelu, erlotinibu a pemetrexedu. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia ATZ dosahuje ICUR voči docetaxelu vo výške 55 354 €/QALY, voči erlotinibu vo výške 59 752 €/QALY a voči pemetrexedu vo výške 44 439 €/QALY, pričom prahová hodnota je 54 325,93/ QALY. ATZ preukázal klinický prínos voči komparátorom docetaxel (+[redacted] QALY), erlotinib (+[redacted] QALY) a pemetrexed (+[redacted] QALY). **Aby bol ATZ nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur,** čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. To platí len v prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a [redacted] (scenár A).

Výsledok NIHO je spojený s vysokou mierou neistoty, najmä z dôvodu použitia spojenej parametrizácie pre modelovanie kriviek OS a PFS a použitia nepriameho porovnania s komparátorom docetaxel. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] % z nákladovo-efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur, teda zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur.

V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a [redacted] (scenár B), dosahuje ATZ podľa NIHO nastavenia ICUR voči docetaxelu vo výške 62 418 €/QALY, voči erlotinibu vo výške 67 782 €/QALY a voči pemetrexedu vo výške 50 793 €/QALY, pričom prahová hodnota je 54 325,93/ QALY. **Aby bol ATZ nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť v tomto prípade maximálne vo výške [redacted] eur,** čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 eur. Výsledok NIHO je rovnako spojený s rovnakou mierou neistoty z rovnakých dôvodov ako v scenári A. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur, teda zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 890,77 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

V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a [REDACTED]

- scenár A:

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške [REDACTED] mil. eur a čistý dopad vo výške [REDACTED] mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
- Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške [REDACTED] mil. eur a čistý dopad vo výške [REDACTED] mil. eur.

V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a [REDACTED]

- scenár B:

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške [REDACTED] mil. eur a čistý dopad vo výške [REDACTED] mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
- Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške [REDACTED] mil. eur a čistý dopad vo výške [REDACTED] mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii.

Dopad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, ako aj penetrácie trhu.

6.2. Základný scenár predložený DR

Za základný scenár považujeme dopad na rozpočet predložený DR vo FER. V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu na rozpočet v dôsledku zaradenia lieku Tecentriq 1200 mg len v predmetnej indikácii pre populáciu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Cieľová populácia

Cieľová populácia v zmysle PICO a FER predstavuje pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí budú liečení ATZ v monoterapii v druhej alebo následnej línii liečby [17]. DR vypočítava veľkosť cieľovej populácie na základe prieskumu spoločnosti Pharm-In z roku 2022. Analýza vychádzala z údajov Národného onkologického registra NOR, ktorý uvádza odhad bodovej prevalencie a incidencie pacientov so zhubným nádorom pľúc pre rok 2021 5 305 pacientov a novodiagnostikovaných odhadol za rok 2022 3 154 pacientov. PharmIn 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. Číselné vyjadrenie výsledkov prieskumu je zobrazené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 27).

Tabuľka 27 Výpočet cieľovej populácie podľa DR

	podiel	prevalentní pacienti*	incidentní pacienti
Počet pacientov		5 305	3 154
NSCLC	81,31%	4 313	2 565
Podiel v štádiu IIIb/c	13,67%	-	351
diagnóza v štádiu IV	67,89%	-	1 741
Ročná progresia po pokročilého štádia	33,77%	1 457	-
Indikovaní na 1.líniu	71,65%	1 044	1 499
Indikovaní na 2.líniu	55,41%	578	830
ECOG 0-1	23,05%	133	191
Celkovo na liečbu			324
Liečenie imunoterapiou v 1.línii			88
Odhad na liečbu v 2. línii			236
Penetrácia ATZ 80%			189

* 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: [17]

Celkový počet liečených pacientov za jednotlivé roky ukazuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 28). DR predpokladá zvyšovanie počtu pacientov podľa prognózy NOR a Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o 1,02% ročne. Vo vyššej ako 2. línii liečby predpokladá 24 liečených pacientov ročne. Z dôvodu možnosti liečby imunoterapiou len v jednej línii odpočítava DR pacientov, ktorí boli imunoterapiou liečení v 1. línii.

Tabuľka 28: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov vhodných na liečbu Tecentriqom (2L)	327	331	334	337	341	344
Medziročný nárast (NOR-NCZI)	1,02%	1,02%	1,02%	1,02%	1,02%	1,02%
Počet liečených pacientov vo vyššej línii ako 2L	24	24	24	24	24	24
Pacienti spolu	351	355	358	361	365	368
Počet pacientov liečených imunoterapiou						
Pacienti vhodní na liečbu imunoterapiou 2L+ línii						
penetrácia						
Pacienti začínajúci liečbu						

Zdroj: [17]

Ďalšie predpoklady DR

- DR predpokladá zaradenie lieku Tecentriq do ZKL najskôr 1.6.2023.
- Výška úhrady za jedno balenie lieku Tecentriq je podľa návrhu DR [redacted] €.
- [redacted]
- DR predpokladá dĺžku na liečbe do straty klinického prínosu, keďže v priloženom modeli používa KM dáta pre TTD* z klinickej štúdie OAK, totožné ako pri analýze nákladovej efektivity.
- Náklady na komparátory na cyklus aplikuje vo výške 78,05 eur pre docetaxel, 339,58 eur pre erlotinib a 803,80 eur pre pemetrexed.
- Pre výpočet celkových nákladov na komparátory používa údaje TTD* pre ATZ.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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. Pri odhade počtu pacientov sme preto podľa logiky DR uvažovali o pomernom vstupe ■■ namiesto ■■ pacientov v roku 2023. Odhady dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 29, Tabuľka 30).

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

Rok	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■■	■■	■■	■■	■■	■■
Počet pacientov z minulého roku	■■	■■	■■	■■	■■	■■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■■	■■	■■	■■	■■	■■
Scenár s liekom Tecentriq						
Celkový počet 21-dňových cyklov s Tecentriqom	■■	■■	■■	■■	■■	■■
Náklady na Tecentriq	■■	■■	■■	■■	■■	■■
Scenár bez Tecentriq						
Náklady na liečbu (mix 3 komparátorov)	■■	■■	■■	■■	■■	■■
ROZDIEL	■■	■■	■■	■■	■■	■■

Zdroj: upravené NIHO podľa modelu dopadu na rozpočet dodaného DR

Tabuľka 30 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Obdobie	1-12 mesiac	13 - 24 mesiac	25 - 36 mesiac
Počet nových pacientov	■■	■■	■■
Počet balení	■■	■■	■■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (■■ eur)	■■	■■	■■
Náklady na všetky komparátory	■■	■■	■■
ROZDIEL pri požadovanej úhrade	■■	■■	■■

Zdroj: upravené NIHO podľa modelu dopadu na rozpočet dodaného 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 pacientov s ECOG 0-1 na pacientov s ECOG 0-2 na úrovni 40%. Na základe odporúčania ESMO [8] a záverov CADTH [35] predpokladáme, že budú ATZ liečení aj pacienti s PS ECOG 2. NIHO z tohto dôvodu zaslal dňa 12.4.2023 DR emailom žiadosť o vysvetlenie č. 4, v ktorej požiadal o doplnenie kvalifikovaného odhadu (ak má držiteľ registrácie takýto odhad k dispozícii) percenta pacientov so zhubným nádorom pľúc (NSCLC) v lokálne pokročilom/metastatickom klinickom štádiu (IIIb.-IV.), ktorí po predchádzajúcej chemoterapii dosahujú výkonnostný stav ECOG 0-2. DR v odpovedi uviedol odhad ním osloveného odborníka [REDACTED], ktorý odhadol na základe svojich skúseností podiel takýchto pacientov na úrovni 35% – 45%.
- 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 80%. DR v odpovedi na žiadosť uviedol, že na základe odhadu odborníka [REDACTED] - [REDACTED] % pacientov indikovaných na liečbu z rôznych dôvodov (preferencie, komorbidity, dodatočná diagnostika, prognóza ochorenia) liečbu reálne nedostane.
- Zmenili sme počet pacientov liečených imunoterapiou v 1.línii v súlade s hodnotením NIHO 2022/26B na 158 [50].
- Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO dokumentuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 31).

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

- V prvom roku predpokladáme 77% penetráciu trhu, t.j. 90 % z nasledujúcich rokov v súlade s hodnotením NIHO 2022/26A [51] a 2022/26B [50].
- 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 rozdelený do 12 mesiacov a presahujú z 08/2023 do 07/2024 v prvom roku a obdobne v ďalších rokoch.
- Počet pacientov pre jednotlivé roky (2022-2028) je uvedený v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 32).

Predpoklad DR o nákladoch na pemetrexed neakceptujeme, znížili sme ich v súlade s časťou 5.2.6 z dôvodu iného zapracovania odpadu na 723,42 eur.

Predpoklad DR o rovnakom čase trvania liečby u komparátorov ako pri ATZ neakceptujeme, pre komparátory sme jednotlivo aplikovali údaje o TTD* z modelu nákladovej efektívnosti v NIHO preferovanom nastavení.

Tabuľka 31 Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO

	podiel	prevalentní pacienti*	incidentní pacienti**
Počet pacientov		5 305	3 154
NSCLC	81,31%	4 313	2 565
Podiel v štádiu IIIb/c	13,67%	-	351
diagnóza v štádiu IV	67,89%	-	1 741
Ročná progresia po pokročilého štádia	33,77%	1 457	-
Indikovaní na 1.líniu	71,65%	1 044	1 499
Indikovaní na 2.líniu	55,41%	578	830
ECOG 0-2	40,00%	231	332
Celkovo na liečbu			563
Liečení imunoterapiou v 1.línii			158
Odhad na liečbu v 2. línii			405
Počet liečených pacientov vo vyššej línii ako 2L			24
Počet pacientov spolu			429

* 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: upravené podľa NIHO

Tabuľka 32 Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO

	rok 0	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5	rok 6
vhodní na 2L+	429	433	437	442	446	450	454
MS NIHO	-	77%	85%	85%	85%	85%	85%
Novoliečení pacienti	-	331	372	375	379	383	386

Zdroj: upravené podľa NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientok a vývoja penetrácie lieku Tecentriq. Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur. To platí len v prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a ■

(scenár A).

V prípade užívania ATZ do straty klinického prínosu a ■ (scenár B) predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárnu úhradu VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientok a vývoja penetrácie lieku Tecentriq. Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO bude sumárna úhrada VZP za Tecentriq v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur.

Tabuľka 33 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch – scenár A

Rok	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■	■	■	■
Náklady na liečbu docetaxelom	■	■	■	■	■	■
Náklady na liečbu erlotinibom	■	■	■	■	■	■
Náklady na liečbu pemetrexedom	■	■	■	■	■	■
Náklady na všetky komparátory	■	■	■	■	■	■
ROZDIEL pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
ROZDIEL pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
ROZDIEL pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■	■	■	■

Zdroj: upravené NIHO podľa modelu dopadu na rozpočet dodaného DR

Tabuľka 34 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach – scenár A

Obdobie	1-12 mesiac	13 - 24 mesiac	25 - 36 mesiac
Počet nových pacientov	■	■	■
Počet balení	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■
Náklady na liečbu docetaxelom	■	■	■
Náklady na liečbu erlotinibom	■	■	■
Náklady na liečbu pemetrexedom	■	■	■
Náklady na všetky komparátory	■	■	■
ROZDIEL pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■
ROZDIEL pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■
ROZDIEL pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■

Zdroj: upravené NIHO podľa modelu dopadu na rozpočet dodaného DR

Tabuľka 35 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch – scenár B

Rok	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■	■	■	■
Náklady na liečbu docetaxelom	■	■	■	■	■	■
Náklady na liečbu erlotinibom	■	■	■	■	■	■
Náklady na liečbu pemetrexedom	■	■	■	■	■	■
Náklady na všetky komparátory	■	■	■	■	■	■
ROZDIEL pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
ROZDIEL pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■	■
ROZDIEL pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■	■	■	■

Zdroj: upravené NIHO podľa modelu dopadu na rozpočet dodaného DR

Tabuľka 36 Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach – scenár B

Obdobie	1-12 mesiac	13 - 24 mesiac	25 - 36 mesiac
Počet nových pacientov	■	■	■
Počet balení	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■
Náklady na Tecentriq pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■
Náklady na liečbu docetaxelom	■	■	■
Náklady na liečbu erlotinibom	■	■	■
Náklady na liečbu pemetrexedom	■	■	■
Náklady na všetky komparátory	■	■	■
ROZDIEL pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■
ROZDIEL pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■
ROZDIEL pri NIHO odporúčanej zľave (■ eur)	■	■	■

Zdroj: upravené NIHO podľa modelu dopadu na rozpočet dodaného 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 prania 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. Vzhľadom na nižší výskyt nežiaducich udalostí je liečba v porovnaní s docetaxelom lepšie znášaná. ATZ predstavuje v tomto zmysle pokrok v liečbe dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Okrem kritérií pre zaradenie a vylúčenie do klinickej štúdie OAK 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 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. ATZ v indikácii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii považuje odborník za veľmi potrebný. Preniesť liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe je podľa odborníka cieľom každého klinického onkológa na Slovensku.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Podľa vyjadrenia odborníka pacienti nemajú v súčasnosti prístup k imunoterapii v druhej línii. ATZ preukázal v hodnotenej indikácii prínosy bez ohľadu na úroveň expzie PD-L1, preto je podľa odborníka veľkou šancou pre pacientov, ktorí mali progresiu na liečbe chemoterapiou. V SR momentálne v uvedenej indikácii neexistuje možnosť žiadnej podobnej liečby hradenej zo zdravotného poistenia. Liečba v druhej línii ATZ je podľa odborníka chýbajúci článok v kontinuite komplexnej liečby.

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 OAK. Dôkaz o klinickom prínose nebol preukázaný u pacientov so známymi mozgovými metastázami pred začiatkom liečby, u pacientov s iným výkonnostným stavom podľa ECOG ako 0-1 a u pacientov s autoimunitnými ochoreniami. Imunoterapia nie je podľa vyjadrenia odborníka vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave. CADTH uviedla, že podľa klinických skúseností s imunoterapiou u pacientov s výkonnostným stavom ECOG 2 je možné podať ATZ aj pacientom s dobrým PS vyšším ako ECOG 1 [35]. Podľa odporúčaní ESMO je ATZ v predmetnej indikácii vhodný pre pacientov s PS ECOG 0-2 [8].

7.2. Organizačné aspekty

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

Podľa vyjadrenia odborníka je hodnotené liečivo skladované v nemocničnej lekárnii 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 Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podať počas 30 minút.

V porovnaní s docetaxelom a pemetrexedom nepredstavuje liek Tecentriq dodatočnú záťaž na poskytovanie zdravotnej starostlivosti. V porovnaní s liečivom erlotinib, ktoré je podávané vo forme tabliet v domácom prostredí však vyššie popísaný postup administrácie liečiva ATZ predstavuje zvýšený nárok na poskytovanie zdravotnej starostlivosti.

Liečba ATZ je spojená so zlepšením prežívania pacientov, dá sa preto očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov.

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 [33, s.180].

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

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

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

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

Patientska 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. Uvedená záťaž je významná najmä v porovnaní s komparátorom erlotinib, ktorý je užívaný vo forme tabliet v domácom prostredí. V porovnaní s docetaxelom a pemetrexedom nepredstavuje uvedená skutočnosť dodatočnú záťaž.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

7.3.5. Zraniteľné patientske 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): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Konzultácie: Daniel Kozák, M.Sc.
Autor: Mgr. Filip Tomek

Podpora

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

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

Tomek F., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; 2023; Bratislava: NIHO.

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] Planchard et al.; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237; aktualizácia: ESMO guidelines committee; 5.9.2020; <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-MNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [9] 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/>
- [10] 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/>
- [11] Union for International Cancer Control; použité v 11/2022; <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
- [12] Liga proti rakovine; Nemalobunkový karcinóm pľúc; použité v 11/2022; <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [13] ESMO-MCBS; Atezolizumab; použité v 01/2023; <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-126-1>
- [14] Kasan P. et al.; Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu; 2016; https://www.spfs.sk/images/guidelines/narodne_smernice_optimalnu_diag_ter_bronchogenneho_karcinomu_2016.pdf
- [15] 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
- [16] EMA; Tecentriq; použité v 12/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
- [17] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Tecentriq; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [18] Mazal J., Kováčová M.; Vybrané aspekty výskytu pokročilého a metastatického NSCLC podľa aktivujúcich a inhibujúcich mutácií EGFR, prestavby ALK a prítomnosti PD-1/PD-L1 a manažmentu sprievodnej zdravotnej starostlivosti; 2020; https://www.spfs.sk/images/oznamy2020/mazal_kovacova_nsclc_st-IIIB_IV_2020.pdf
- [19] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Docetaxel Kabi; použité v 01/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3270A
- [20] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2022 – 31.1.2022; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202301>

- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Erlotinib Stada; použité v 01/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3503D
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Pemetrexed Stada; použité v 01/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1228D
- [23] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Tecentriq; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [24] NICE; Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy, Technology appraisal guidance [TA520]; 16 May 2018; použité v 01/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/chapter/1-Recommendations>
- [25] ŠÚKL; Tecentriq; Ceny a úhrady; použité v 01/2023; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222461&tab=prices>
- [26] 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 02/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02008227?term=02008227&draw=2&rank=1>
- [27] Schulz C, Gandara D, Berardo CG, Rosenthal R, Foo J, Morel C, Ballinger M, Watkins C, Chu P. Comparative Efficacy of Second- and Subsequent-line Treatments for Metastatic NSCLC: A Fractional Polynomials Network Meta-analysis of Cancer Immunotherapies. Clin Lung Cancer. 2019 Nov;20(6):451-460.e5. doi: 10.1016/j.clc.2019.06.017. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31375454. [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(19\)30159-7/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(19)30159-7/fulltext)
- [28] Rittmeyer A et al.; Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13. Erratum in: Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):e5. PMID: 27979383; PMCID: PMC6886121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/>
- [29] Fehrenbacher L et al.; Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018 Aug;13(8):1156-1170. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.039. Epub 2018 May 17. Erratum in: J Thorac Oncol. 2018 Nov;13(11):1800. PMID: 29777823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777823/>
- [30] Mazieres J et al.; Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. J Thorac Oncol. 2021 Jan;16(1):140-150. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.022. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33166718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166718/>
- [31] DR; Network meta-analysis of pharmacological interventions used as 2nd or further line treatments for locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. NMA technical report (OAK - ITT1225): RO058880 Version 2.0; 4.10.2017
- [32] NICE, Single Technology Appraisal, Atezolizumab monotherapy for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID1678], Committee Papers; použité v 02/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/documents/committee-papers>
- [33] EMA; Assessment report, Tecentriq, Procedure No. EMEA/H/C/004143/0000; 20.7.2017; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [34] CADTH; Tecentriq for Non-Small Cell Lung Cancer, Final clinical guidance report; 20.6.2018; https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_atezolizumab_tecentriq_nsclc_fn_cgr.pdf
- [35] CADTH; Tecentriq for Non-Small Cell Lung Cancer, pERC final recommendation; 20.6.2018; https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_atezolizumab_tecentriq_nsclc_fn_rec.pdf
- [36] ŠÚKL, Hodnotiaci správa č.4 Tecentriq; 5.2.2020; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis& idspis=195053183
- [37] ŠÚKL; Žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady; Tecentriq; 14.12.2017; použité v 03/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis& idspis=195053183
- [38] School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK; Nice Dsu Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data; 03/2013; <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
- [39] NICE; Final appraisal determination, Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy; 03/2018; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/documents/final-appraisal-determination-document>
- [40] Pocock, S. J., Clayton, T. C. & Altman, D. G. 2002. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *The Lancet*, 359, 1686-1689.

- [41] DR; Model nákladovej užitočnosti lieku Tecentriq; ID konania 26645; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>
- [42] Pocock, S. J., Clayton, T. C. & Altman, D. G. 2002. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *The Lancet*, 359, 1686-1689.
- [43] Pocock, S. J., Clayton, T. C. & Altman, D. G. 2002. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *The Lancet*, 359, 1686-1689.
- [44] NICE, Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance, 2.6.2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/resources/atezolizumab-monotherapy-for-untreated-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611074786245>
- [45] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84. PMID: 18939982; PMCID: PMC2579282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579282/>
- [46] MZ SR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Vargatef; ID konania 6645; 2015; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/6645>
- [47] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; *Value Health* 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [48] MZ SR; Centrum pre klasifikačný systém DRG; Základné sadzby pre rok 2023; použité v 03/2023; https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243
- [49] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; použité v 03/2023; <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [50] Bacik A., Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M.; Kozák D.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26B; 2023; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [51] 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; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odbornej spoločnosti

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

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

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

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

O Vás

Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	[REDACTED]

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

	<p>neexistuje možnosť žiadnej podobnej liečby hradenej zo zdravotného poistenia.</p>
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indikácia A: Nemám k dispozícii dáta počtu operovaných pacientov v štádiu II-IIIa v celej SR, určite každoročné dáta, ktoré zbiera NCZI by mohli pomôcť. Samozrejme z celého počtu pacientov sa počet zúži na tých, ktorí spĺňajú kritériá pozitivity PDL1 nad 50% vrátane. Hrubý odhad 35-40 pacientov za rok. Indikácia B: Počty pacientov v celej SR nemám k dispozícii, ale nakoľko sa v tejto indikácii používa podobný liek, tieto počty pacientov zostávajú. Indikácia C: Počet pacientov bude v tomto segmente liečby postupne klesať, pretože budú mať pacienti možnosť liečby imunoterapiou v prvej línii. 2. Indikácia A: Pacienti vo všetkých skúmaných štádiách ochorenia IIA-IIIa mali benefit z liečby približne rovnako. Indikácia B: Nepoznám také podskupiny. Naopak imunoterapia je veľmi dobre tolerovaná. Indikácia C: Imunoterapia nie je vhodná pre pacientov, ktorí sú po prvej línii liečby chemoterapiou v zlom výkonnostnom stave.
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Indikácia A: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách. Indikácia B: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách. Indikácia C: Nepoužívame liečivo v off label indikáciách.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi v jednotlivých indikáciách a aké je ich pomerné zastúpenie? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indikácia A: Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Indikácia B: Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Indikácia C: Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. 2. Indikácia A: Žiadne, jedná sa o adjuvantnú liečbu pacienta. Indikácia B: V klinickej praxi sa v danej indikácii na Slovensku používa pembrolizumab. Indikácia C: Žiadne, imunoterapia v druhej línii nie je kategorizovaná. 3. Indikácia A: Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines. Indikácia B: Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines Indikácia C: Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines.

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

<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Indikácia A: Kategorizovanú adjuvantnú liečbu s atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ.</p> <p>Indikácia B: Kategorizovanú liečbu atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ.</p> <p>Indikácia C: Kategorizovanú liečbu atezolizumabom by mohol predpisovať každý klinický onkológ. Pacient už mal prvú líniu liečby u svojho onkológa a preto aj následná liečba by mala byť poskytnutá.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indikácia A: Nie. • Indikácia B: Umožnenie výberu liečiva lekárom špecialistom sa rozšíria možnosti kvalitnej liečby. • Indikácia C: Liečba v druhej línii atezolizumabom je chýbajúci článok v kontinuite komplexnej liečby.
<p>Rozumieme, že štandardne je liečba ďalšou líniou zahájená až po progresii ochorenia. Avšak, je v súlade s terapeutickou praxou aj možnosť, aby pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou užívali liek Tecentriq aj bez progresie na/po predchádzajúcej liečbe? Alebo je to vylúčené a u pacientov, ktorí ukončili liečbu chemoterapiou v predpísanom počte cyklov a nedošlo u nich k progresii ochorenia sa bude čakať až kým dôjde k progresii ochorenia a až potom bude liečba Tecentriqom zahájená? (doplnené v emailovej komunikácii dňa 18.4.2023)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indikácia C: Ak pacient s pokročilým alebo metastatickým NSCLC začal liečbu chemoterapiou ako prvou líniou liečby užíva prvú líniu až do progresie ochorenia v pôvodnom zložení. V prípade progresie ochorenia je možnosť žiadať o druhú líniu liečby imunoterapiou. Rozumiete správne, že štandardne je liečba ďalšou líniou zahájená až po progresii ochorenia. Užívanie 2 línie bez progresie nie je možné. (výnimkou sú zriedkavé toxicity prvej línie, pre ktorú nemôže pacient v liečbe pokračovať).
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderná adjuvantná liečba s atezolizumabom je pilierom úspechu dosahovania kompletných 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. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo atezolizumab (liek Tecenriq) 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>Vyhlasenie 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	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Zmena psychického stavu – bez vyhľadania psychologickej pomoci

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

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

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

9.4. Vstupy patientských 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 atezolizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 4 výziev a 4 e-mailových žiadostí o vysvetlenie. V tejto časti sa venujeme iba komunikácii ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení. Tohto hodnotenia sa týkali 2 výzvy a 2 emailové komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 3 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 21.02.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 27.02.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť najaktuálnejšie dáta zo štúdie OAK (DCO 01/2019) a na základe týchto údajov porovnať účinnosť lieku Tecentriq voči komparátoru docetaxel a aplikovať tieto údaje v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR neaplikoval požadované výsledky v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti. Výsledky z DCO 01/2019 považuje za porovnateľné s použitým DCO 01/2017 a modelovaným prežívaním.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Pre hodnotenie je potrebné dodať a zapracovať najnovšie dáta do analýzy nákladovej efektívnosti, pretože aktuálnejšie (zrelšie) klinické dáta sú zaťažené nižšou mierou neistoty pri modelovaní. V modeli DR použil adjustované výsledky z DCO 01/2017. Boli publikované neadjustované výsledky z DCO 01/2019. Súhlasíme, že porovnanie rozdielov pre neadjustované dáta DCO 01/2017 a DCO 01/2019 ukazuje porovnateľné výsledky až mierne zlepšenie v rozdieloch OS pre DCO 01/2019. Avšak, vzhľadom na rozdielny čas vplyvu následnej liečby v jednotlivých DCO nie je možné automaticky predpokladať priamoúmerné zlepšenie aj pre prípadné adjustované dáta DCO 01/2019 v porovnaní s DCO 01/2017, neistota teda zostáva.
Aktualizovať nepriame porovnanie účinnosti lieku Tecentriq voči komparátorom pemetrexed a erlotinib o najnovšie údaje zo štúdií OAK a POPLAR. Údaje je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR neaktualizoval nepriame porovnanie na najnovšie dostupné dáta a neaplikoval požadované výsledky v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti. Výsledky z DCO 01/2019 považuje za porovnateľné s použitým DCO 01/2017.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Platí komentár vo vyššom riadku tabuľky.

Výzva číslo 4 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 07.03.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 03.04.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Zahrnúť do ekonomického modelu samostatné parametrizácie OS, PFS, TTD pre ramená s atezolizumabom a docetaxelom na základe Kaplan-Meierových (KM) dát zo štúdie OAK. Poskytnúť všetky štandardné parametrizácie (exponenciálna, Weibull, Gompertz, Gamma, generalizovaná Gamma, log-logistická a log-normálna), vizualizácie a príslušné hodnoty AIC a BIC. Nastaviť jednotlivé parametrizácie ako voliteľné.	DR v odpovedi na výzvu č. 4 model neupravil z organizačných dôvodov a uviedol, že práve z dôvodu nedodržania proporcionality pomeru rizík používa pre modelovanie FP.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Keďže model neumožňuje iné ako spoločné modelovanie, NIHO považuje uvedený prístup za najvýznamnejší zdroj neistoty v predložennom modeli. NIHO súhlasí s použitím FP pre modelovanie v prípade nedodržania proporcionality pomeru rizík ak pre porovnanie intervencií nie sú dostupné priame dôkazy. Avšak, v prípade dostupnosti priameho porovnania preferuje možnosť samostatnej parametrizácie pre každé rameno.
Predložiť kompletnú NMA aj s prípadnými technickými prílohami, z ktorej DR získal výsledky vstupujúce do ekonomického modelu.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetliť, prečo sa líšia hodnoty parametrov d_0/d_1 pre OS/PFS pre frakčný polynóm v predložennom modeli v porovnaní s hodnotami predloženými v Anglicku.	DR uviedol, že hodnoty sa líšili z dôvodu rozdielneho DCO v hodnotení NICE.	Odpoveď akceptujeme.
Zahrnúť do ekonomického modelu parametre frakčného polynómu odvodené z random effects modelov pre OS a PFS.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o vysvetlenie číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania emailu: 10.03.2023	Dátum odpovede: 17.03.2023	
Uviest', ktoré KM dáta pre OS sú použité v predložennom modeli, vzhľadom na populáciu, čas sledovania, adjustáciu.	DR uviedol, že v modeli sú použité adjustované KM dáta pre OS pre populáciu ITT1225 z DCO 01/2017. Vo FER je nesprávne uvedené použitie neadjustovaných dát. V modeli je nesprávne uvedená hodnota mediánu, ktorá však nevstupuje do žiadneho vzorca modelu.	Odpoveď akceptujeme.
Uviest', ktoré KM dáta pre PFS sú použité v predložennom modeli.	DR uviedol, že v modeli sú použité KM dáta pre PFS pre populáciu ITT1225 z DCO 01/2017. V modeli je nesprávne uvedená hodnota mediánu, ktorá však nevstupuje do žiadneho vzorca modelu.	Odpoveď akceptujeme.
Uviest', ktoré hodnoty AIC/BIC pre parametrizácie kriviek OS/PFS/TTD sú správne.	DR uviedol, že hodnoty AIC/BIC v modeli sú správne uvedené. Vo FER sú hodnoty AIC/BIC uvedené nesprávne.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetliť zastúpenie následnej liečby v predložennom modeli.	DR uviedol tabuľku z modelu, avšak zdroj zloženia a zastúpenia jednotlivých liečebných režimov v následnej línii neuviedol.	Odpoveď neakceptujeme.
Vysvetliť predpoklad 80% penetrácie trhu pri počte pacientov liečených atezolizumabom.	DR v odpovedi na žiadosť uviedol, že na základe odhadu odborníka časť pacientov indikovaných na liečbu z rôznych dôvodov (preferencie, komorbidity, dodatočná diagnostika, prognóza ochorenia) liečbu reálne nedostane.	Odpoveď akceptujeme s výhradou. Po obsahovej stránke súhlasíme s odôvodnením, finálne percento penetrácie sme v súlade s ostatnými hodnoteniami lieku Tecentriq upravili.
Vysvetliť odhad počtu pacientov liečených v línii 2L+ na 24 ročne. Zároveň vysvetliť, čo presne znamená lúnia 2L+. Je tým myslená 3. a vyššie lúnie liečby?	DR vysvetlil, že označenie 2L+ označuje 2. a vyššie lúnie liečby. Počet pacientov 24 predstavuje odhad pacientov liečených ATZ v 3. línii.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o vysvetlenie číslo 4

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania emailu: 12.04.2023	Dátum odpovede: 14.04.2023	
Doplnenie podkladov, z ktorých sú vypočítané konkrétne výsledky prieskumu spoločnosti Pharm-In pre výpočet cieľovej populácie, predloženého v rámci žiadosti v použitej literatúre.	DR vysvetlil metodiku a podrobnosti prieskumu, ktorý prebiehal na troch pracoviskách.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie kvalifikovaného odhadu (ak má držiteľ registrácie takýto odhad k dispozícii) percenta pacientov so zhubným nádorom pľúc (NSCLC) v lokálne pokročilom/metastatickom klinickom štádiu (IIIb.-IV.), ktorí po predchádzajúcej chemoterapii dosahujú výkonnostný stav ECOG 0-2.	DR v odpovedi uviedol, že takýmto prieskumom nedisponuje, ani nebol publikovaný. Oslovil odborníka, ktorý odhadol na základe svojich skúseností podiel takýchto pacientov na úrovni 35% – 45%.	Odpoveď akceptujeme.

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 37: NMA ISPOR dotazník

Study reference	NMA [31]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes, in part ¹²
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
<i>Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis</i>	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Unclear ¹³
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Yes
<i>Analysis methods</i>	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No I comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	No
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Yes
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Unclear
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	No
<i>Reporting Quality and Transparency</i>	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	No
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	No
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	No
<i>Interpretation of findings</i>	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
<i>Conflict of interests</i>	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes ¹⁴
22. If yes, were steps taken to address these?	Unclear

Upravené NIHO podľa zdroja: [31, 34]

¹² safety outcomes, quality of life

¹³ no quantitative measures of between-study heterogeneity were provided to justify the similarity assumption (no treatment-covariate interactions) between the included trials.

¹⁴ Sponsor is Hoffmann-La Roche