

Liečivo tepotinib (Tepmetko) v monoterapii dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s METex14 skipping mutáciou po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
35738

ATC skupina:
L01EX21

ŠÚKL kód:
9782D

Publikované dňa:
04.06.2025

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: ZHL159

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	19
3.5. Registrácia technológie (A0020)	19
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	19
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	28
4.4. Výsledky bezpečnosti	29
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	29
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	43
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	47
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	47
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	50
7.1. Etická analýza	50
7.2. Organizačné aspekty	51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	51
8. Zdroje	53
9. Apendix	55
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	55
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	55

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Zloženie liečby pokročilého NSCLC s METex14 skipping mutáciou v 2. línii podľa prieskumu DR	18
Tabuľka 3: Zloženie následnej liečby pokročilého NSCLC s METex14 skipping mutáciou v 3+ línii podľa prieskumu DR	19
Tabuľka 4: Požadované podmienky úhrady lieku Tepmetko	20
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií	23
Tabuľka 6: Údaje pre posledný DCO štúdie VISION	23
Tabuľka 7: Zoznam liečob zahrnutých do ramena monoterapia imunoterapiou v ITC	30

Tabuľka 8: Parametrizácie pre OS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. DOCE)	33
Tabuľka 9: Parametrizácie pre OS krivku DOCE s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs DOCE)	34
Tabuľka 10: Parametrizácie pre OS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)	35
Tabuľka 11: Parametrizácie pre OS krivku ATZ s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)	36
Tabuľka 12: Parametrizácie pre PFS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. DOCE)	37
Tabuľka 13: Parametrizácie pre PFS krivku DOCE s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. DOCE)	38
Tabuľka 14: Parametrizácie pre PFS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)	39
Tabuľka 15: Parametrizácie pre PFS krivku ATZ s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)	40
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára DR TEPO vs. DOCE	43
Tabuľka 17: Výsledky základného scenára DR TEPO vs. ATZ	44
Tabuľka 18: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO TEPO vs. DOCE	45
Tabuľka 19: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO TEPO vs. ATZ	46
Tabuľka 20: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	46
Tabuľka 21: Výpočet PSVL podľa NIHO	48
Tabuľka 22: Počet pacientov na liečbe v jednotlivých rokoch z ramena PSVL a PBVL.....	48
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	49
Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	49

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre liečbu pokročilého/metastatického NSCLC s prítomnou METex14 skipping mutáciou v 1. a následných líniiach	18
Obrázok 2: OS v štúdiu VISION - kohorta A+C (DCO 11/2022).....	24
Obrázok 3: KM-krivky pre OS a PFS pre kohorty A+C štúdie VISION v porovnaní s imunoterapiou v monoterapii (pred a po vážení)	25
Obrázok 4: KM-krivky pre OS a PFS pre kohorty A+C štúdie VISION v porovnaní s DOCE (štúdia REVEL).....	26
Obrázok 5: Priemerná zmena skóre EQ-5D-5L VAS voči východiskovej hodnote – celé kohorty A+C.....	27
Obrázok 6: Priemerná zmena skóre symptómov – kašeľ, dyspnoe a bolesť na hrudi (podľa EORTC QLQ LC-13) voči východiskovej hodnote – celé kohorty A+C	28
Obrázok 7: Bezpečnosť v štúdiu VISION (kohorta A+C) - DCO 11/2022	29
Obrázok 8: KM-dáta OS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)	33
Obrázok 9: KM-dáta OS v ramene DOCE s vybranými parametrizáciami (TEPO vs. DOCE).....	34
Obrázok 10: KM-dáta OS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami (TEPO vs ATZ)	35
Obrázok 11: KM-dáta OS v ramene ATZ s vybranými parametrizáciami (TEPO vs ATZ).....	36
Obrázok 12: KM-dáta PFS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)	37
Obrázok 13: KM-dáta PFS v ramene DOCE s parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)	38
Obrázok 14: KM-dáta PFS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami parametrizáciami (TEPO vs. ATZ)	39
Obrázok 15: KM-dáta PFS v ramene ATZ s vybranými parametrizáciami parametrizáciami (TEPO vs. ATZ)	40

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (angl. Akaike Information Criterion)
ALK	anaplastická lymfómová kináza (angl. Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	alanínaminotransferáza
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek v inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
ATZ	atezolizumab
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesovo informačné kritérium (angl. Bayesian Information Criterion)
CDA	Kanadská agentúra pre lieky (angl. Canada's Drug Agency)
CE	Označenie európskej zhody (fran. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
COVID-19	ochorenie vyvolané koronavírusom v roku 2019 (angl. CoronaVirus Disease 2019)
CT	Počítačová tomografia (angl. Computed Tomography)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DOCE	docetaxel
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EBUS	Endobronchiálna ultrasonografia (angl. endoscopic bronchial ultrasound)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	receptor pre epidermálny rastový faktor (angl. Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny (angl. European Organisation For Research And Treatment Of Cancer)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
ESS	efektívnu veľkosť vzorky (angl. effective sample size)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
EUS	Ezofageálna ultrasonografia (angl. endoscopic ultrasound)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
ILD	intersticiálna choroba pľúc (angl. Interstitial lung disease)
IO	Indikačné obmedzenie
ITC	nepriame porovnanie (angl. indirect treatment comparison)
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
METex14	faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu 14 (angl. mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia

MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NE	nie je možné hodnotiť (angl. not evaluable)
NGS	sekvenovanie novej generácie (angl. Next Generation Sequencing)
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIVO	nivolumab
NMA	Sieťová metaanalýza (angl. Network Meta Analysis)
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (angl. non-small cell lung cancer)
NU	nežiaduca udalosť
ONK	onkológ
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PCR	polymerázová reťazová reakcia (angl. polymerase chain reaction)
PD-L1	ligand 1 programovanej bunkovej smrti (angl. programmed Death-Ligand 1)
PEMBRO	Pembrolizumab
PET	pozitrónová emisná tomografia
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PS	výkonnostný stavu pacienta (angl. performance status)
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
QLQ-LC13	Dotazník pre rakovinu pľúc (angl. Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RWE	dôkaz z reálnej klinickej praxe (angl. real-world evidence)
SD	Smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SR	Slovenská republika
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEPO	tepotinib
ToT	Zotrvanie na liečbe (angl. time on treatment)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (angl. Treatment-Related Adverse Event)
USA	Spojené štáty americké (angl. United States of America)
VAS	vizuálno-analógová stupnica (angl. Visual Analogue Scale)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WSS	vážená veľkosť vzorky (angl. Weighted Sample Size)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť žiadosti** o kategorizáciu lieku Tepmetko o indikáciu monoterapia dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (METex14, mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny, **pokiaľ:**

- **Držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 705 € (pri 5 % DPH) a zľavu ■■■■ % oproti požadovanej výške úhrady ■■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2025.
- **V zmluve s DR o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota.** Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. požadujeme, aby v zmluve o podmienkach úhrady bola dohodnutá adekvátna dodatočná zľava (nad rámec ■■■■ %), alebo iným vhodným spôsobom adresovaná táto extrémna neistota. Hlavným zdrojom extrémnej neistoty je nízka validita klinického dôkazu a nezapočítanie dodatočných nákladov na testovanie mutácie.

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia:

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

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Rakovina pľúc je závažné malígne ochorenie, ktorému sa pripisuje celosvetovo prvé miesto v počte úmrtí na onkologické ochorenia. Väčšina pacientov s rakovinou pľúc je diagnostikovaná v lokálne pokročilom, prípadne až metastatickom štádiu ochorenia, čo má negatívny vplyv na prognózu pacienta. NSCLC tvorí približne 80 – 85 % pľúcnych karcinómov. U pacientov s ochorením NSCLC môžu byť prítomné rôzne onkogénne aktivujúce mutácie, pričom mutáciu v géne receptora MET má približne 5 % pacientov s NSCLC. Prognóza pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC s METex14 skipping mutáciou nie je priaznivá. Jej prítomnosť možno považovať za nezávislý prediktor horšieho prežívania pri NSCLC.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TEPO = tepotinib**
- Komparátorom je:
 - **ATZ = atezolizumab**
 - **DOCE = docetaxel**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **TEPO preukázal prínos v liečbe pacientov s NSCLC s METex14 mutáciou v 2.+ línii liečby v porovnaní DOCE a ATZ, validita klinického dôkazu je však nízka.** Prínos bol preukázaný na základe dvoch nepriamych porovnaní, ktorých metodika je zdrojom významnej neistoty v akceptovaní prínosu TEPO voči obom komparátorom.
- V oboch nepriamych porovnaníach bol v ramene TEPO dosiahnutý dlhší medián **celkového prežívania (OS, z angl. overall survival):**

- TEPO [REDACTED] vs. ATZ [REDACTED], pričom hodnota pomeru rizík HR (z angl. hazard ratio) dodaná DR predstavuje HR = [REDACTED];
- TEPO [REDACTED] vs. DOCE [REDACTED], pričom hodnota HR dodaná DR predstavuje HR = [REDACTED].
- V oboch nepriamych porovnaníach bol v ramene TEPO dosiahnutý dlhší medián **prežívania bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival)**:
 - TEPO [REDACTED] vs. ATZ [REDACTED], pričom hodnota HR dodaná DR predstavuje [REDACTED];
 - TEPO [REDACTED] vs. DOCE [REDACTED], pričom hodnota HR dodaná DR predstavuje [REDACTED].
- **DR nedodal komparatívne porovnanie kvality života TEPO voči relevantným komparátorom.** K dispozícii máme len výsledky týkajúce sa kvality života pri podávaní TEPO z jednoramennej klinickej štúdie VISION. Závery týkajúce sa vplyvu TEPO na kvalitu života v porovnaní s relevantnými komparátormi nie je možné vyvodiť.
- **DR nedodal komparatívne porovnanie bezpečnosti TEPO voči relevantným komparátorom.** K dispozícii máme len výsledky jednoramennej štúdie VISION. Závery týkajúce sa bezpečnosti TEPO voči relevantným komparátorom nie je možné vyvodiť.
- **Limitáciou registračnej štúdie VISION je jej jednoramenný dizajn, t. j. nedostupnosť komparačného ramena, čo následne znemožňuje vytvorenie ukotveného nepriameho porovnania.**
- **Validitu oboch nepriamych porovnaní považujeme z dôvodu ich metodiky za nízku:**
 - Klinickú účinnosť **TEPO voči ATZ** DR preukazuje pomocou nepriameho porovnania voči mixu imunoterapií, v ktorom má ATZ minimálne zastúpenie. Rameno imunoterapie vzniklo poolovaním pacientov z viacerých zdrojov vrátane zdrojov z reálnej klinickej praxe. Použitie dát z viacerých rôznych zdrojov v sebe nesie vyššie riziko vzniku skreslení.
 - Klinickú účinnosť **TEPO voči DOCE** DR preukazuje neukotveným MAIC (nepriame porovnanie upravené párovaním, z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison), ktorého validitu považujeme z podstaty jeho metodiky za nízku. Validitu porovnania ďalej znižuje heterogenita z pohľadu mutácie medzi ramenami (rameno štúdie VISION – populácia s mutáciou METex14; rameno DOCE – populácie nešpecifická z pohľadu mutácie).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Tepmetko pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol TEPO ICUR voči:
 - ATZ vo výške 67,4-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 68-tisíc €/QALY.
 - DOCE vo výške 50,1-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 68-tisíc €/QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje TEPO ICUR voči:
 - ATZ vo výške [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota je 45-tisíc €/QALY. TEPO dosahuje klinický prínos + [REDACTED] x QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.
 - DOCE vo výške [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. TEPO dosahuje klinický prínos + [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch [REDACTED] €.

Aby liek Tepmetko bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 6 705,01 € (pri 5 %DPH) a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je využitie výsledkov nepriamych porovnaní (ktorých validita je opísaná vyššie) a nezahrnutie nákladov na testovanie mutácie.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Porovnanie TEPO voči ATZ

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):

- Zmena parametrizácie krivky OS v ramene TEPO na gama (+35,7-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie odpadu pre TEPO (+5,3-tisíc €/QALY).
- Zmena parametrizácie krivky PFS v ramene TEPO na exponenciálnu (+4,4-tisíc €/QALY).

Ostatné úpravy:

- Úprava nákladov na liek Tecentriq (ATZ) podľa MEA zmluvy (z angl. Managed Entry Agreement, zmluva o podmienkach úhrady lieku) ([REDACTED]).

Porovnanie TEPO voči DOCE

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):

- Zmena parametrizácie krivky OS v ramene TEPO na Gompertz (+19,6-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie odpadu pre TEPO (+1,8-tisíc €/QALY).
- Zmena parametrizácie krivky PFS v ramene TEPO na exponenciálnu (+1,2-tisíc €/QALY).
- Zmena úhrady za komparátor DOCE podľa aktuálneho ZKL (+8 €/QALY).

Ostatné úpravy:

- Úprava nákladov na liek Tecentriq (ATZ) v následnej liečbe podľa MEA zmluvy ([REDACTED])

Dopad na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Tepmetko pri nákladovo efektívnej úhrade v treť rok od kategorizácie vo výške [REDACTED] € a čistý dopad liečby liekom Tepmetko vo výške [REDACTED]-tisíc €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu cieľovej populácie lieku Tepmetko.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov.** Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Tepmetko sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 1.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo 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	27.12.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	28.12.2024
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	23.04.2025 - 21.5.2025 (22.04.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 21.05.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	04.06.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva tepotinib v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s NSCL v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa tepotinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tepotinib?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • NSCLC s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (METex14) • MKCH-10¹: C34 Populácia podľa EMA² • monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (METex14, mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (METex14, mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny. • Liečba je hradená do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezládnuteľnej toxicity. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ)
Intervencia (z angl. Intervention)	TEPO (tepotinib)
Komparátor (z angl. Control)	ATZ (atezolizumab) DOCE (docetaxel)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: - Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed)
- Hodnotenia NIHO č. 26C; ZHL116B
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, CDA⁵)
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 02.04.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 16.04.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia. V časti 5.1.7 pracujeme s vyjadrením odborníčky, ktorá sa zapojila do hodnotenia č. ZHL127 liekov Tafinlar a Mekinist v indikácii liečba NSCLC so špecifickou mutáciou BRAF. Vyjadrenie odborníčky sme považovali za relevantné aj v rámci tohto hodnotenia, nakoľko sa týkalo klinickej praxe genetického testovania pacientov s NSCLC, čo je aspekt relevantný aj pre toto hodnotenie v príslušnej časti 5.1.7.

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?

⁴ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁵ CDA z angl. Canada's Drug Agency.

- 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 hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie ku používaniu začiatku niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 10]

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.

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

NSCLC možno bližšie charakterizovať na základe genetických zmien v karcinómových bunkách. Nadmerná expresia receptora pre epidermálny rastový faktor (z angl. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) je prítomná pri 20 – 30 % adenokarcinómov pľúc. Asi 5% adenokarcinómov vykazuje mutáciu génu anaplastickej lymfómovej kinázy (z angl. Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK). Predmetom tohto hodnotenia je genetická alterácia v MET signálnej dráhe tzv. METex14 skipping mutácia (jedná sa o zmeny génu faktora mezenchýmovo-epitelovej tranziencie vedúce k vynechaniu exónu 14 [METex14], vyskytuje sa v 3 – 4 % prípadov [3]. Wild-type NSCLC označuje nemalobunkový karcinóm pľúc, ktorý nemá špecifické genetické mutácie.

Fajčenie je najdôležitejším rizikovým faktorom rakoviny pľúc. Fajčiari majú 10-krát vyššie riziko vzniku ochorenia ako celoživotní nefajčiari. Rizikové je aj pasívne fajčenie. 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.

Závažnosť a symptómy [1, 2]

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

kostrové, srdcovocievne, hematologické príznaky a ektoická produkcia hormónov – pri NSCLC je menej častá). Zhubné nádory pľúc boli v roku 2019 (posledný rok neskreslený ochorením COVID-19) najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia mužov (1 353 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 [4].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) odporúča pre stanovenie diagnózy NSCLC [5, 6, 7]

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

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

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

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

ESMO definuje rôzny postup liečby v závislosti od prítomnosti/nepítomnosti onkogénnych mutácií:

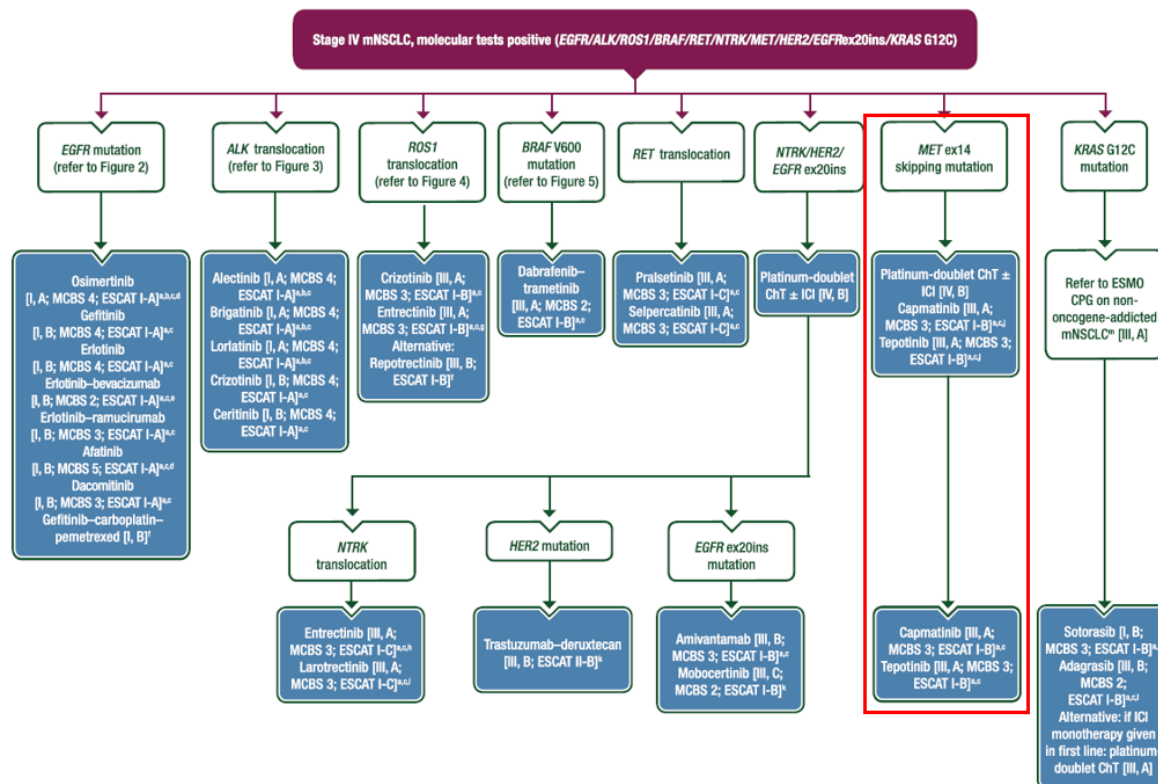
- *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* [8]. Obrázok 1 sumarizuje 1. a 2. líniu liečby pacientov v 4. štádiu NSCLC v závislosti od druhu mutácie (mutácia relevantná pre toto hodnotenie je vyznačená červeným štvorcom).
- *Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* [9]. V prípade neonkogénnych foriem odporúčania definujú postupy liečby v závislosti od histologického podtypu, kontraindikácie na imunoterapiu, výkonnostného stavu pacienta (PS, z angl. performance status), počtu metastáz a predchádzajúceho fajčiarskeho statusu.

DR vo FER uvádza, že pacienti s pokročilým NSCLC s METex14 skipping mutáciou sú v klinickej praxi manažovaní rovnako ako pacienti bez prítomných onkogénnych mutácií, z dôvodu nedostupnosti cielených liečob pre NSCLC s METex14 skipping mutáciou.

S cieľom identifikovať súčasnú klinickú prax v liečbe pokročilého NSCLC s METex14 skipping mutáciou v 2. línii DR vykonal prieskum na 2 špecializovaných pracoviskách k 08/2024 (Oddelenie pneumológie a ftizeológie FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica; Oddelenie klinickej onkológie, VOÚ, a.s., Košice). Výsledky prieskumu sumarizuje Tabuľka 2.

Možnosti následnej liečby pacienta, ktorý sprogredoval na druholíniovej liečbe atezolizumabom alebo chemoterapiou boli rovnako predmetom prieskumu DR (Tabuľka 3).

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre liečbu pokročilého/metastatického NSCLC s prítomnou METex14 skipping mutáciou v 1. a následných líniiach



Zdroj: [8]

Tabuľka 2: Zloženie liečby pokročilého NSCLC s METex14 skipping mutáciou v 2. línii podľa prieskumu DR

Liečba v 2. línii	% podiel pacientov
Atezolizumab v monoterapii	■
Docetaxel v monoterapii	■
Paklitaxel + platina	■
Vinorelbín v monoterapii	■
Pemetrexed v monoterapii	■
Pemetrexed + platina	■
Platina v monoterapii	■

Zdroj: [10]

Tabuľka 3: Zloženie následnej liečby pokročilého NSCLC s METex14 skipping mutáciou v 3+ línii podľa prieskumu DR

Následná liečba po progresii (t.j. liečba v 3+ línii)	% podiel pacientov na danej liečbe ak bol pacient v 2. línii liečený:	
	Atezolizumabom	Akoukoľvek chemoterapiou
Atezolizumab v monoterapii	■	■
Docetaxel v monoterapii	■	■
Gemcitabín v monoterapii	■	■
Paklitaxel + platina	■	■
Pemetrexed + platina	■	■
Pemetrexed v monoterapii	■	■
Vinorelbín v monoterapii	■	■
Erlotinib	■	■
Karboplatina v monoterapii	■	■
Bez liečby (resp. BSC)	■	■
Spolu:	■	■

Zdroj: [10]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Tepotinib (TEPO) je reverzibilný inhibítor MET (mezenchymálno-epiteliálny prechodový faktor). TEPO má mať protinádorovú aktivitu pri nádoroch s onkogenickou aktiváciou MET – zmena v géne MET môže viesť k tvorbe abnormálnej formy MET, ktorá potom môže spôsobiť nekontrolovateľný rast buniek a vznik nádoru. Blokováním pôsobenia MET môže liek Tepmetko spomaliť alebo zastaviť rast nádoru. Môže tiež pomôcť zmenšiť nádor [11].

Pred začatím liečby TEPO sa má potvrdiť prítomnosť zmien skipping mutácií METex14 validovanou testovacou metódou. Odporúčaná dávka je 450 mg TEPO (2 tablety) užívaná jedenkrát denne. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos [11]. Uvedené dávkovanie je v súlade s dávkovaním uvedeným vo farmako-ekonomickom rozbere lieku Tepmetko.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Tepmetko bol v predmetnej indikácii registrovaný EMA 16/02/2022 [12].

Liek Tepmetko nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), nejedná sa o liek na inovatívnu liečbu (ATMP z angl. Advanced therapy medicinal product) [12, 13].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Tepmetko [11]:

TEPMETKO je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (METex14, mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Tepmetko nie je v súčasnosti zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov k 04/2025 [14].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Požadované podmienky úhrady lieky Tepmetko uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Požadované podmienky úhrady lieku Tepmetko

ŠUKL kód	Názov lieku	Cena výrobcu	Maximálna cena vo verejnej lekární*	Navrhovaná dôverná úhrada (€)	Zľava
9782D	TEPMETKO 225 mg filmom obalené tablety	6 015,37 €	6 705,01 €	■	■

*pri 5 % DPH pre rok 2025

Zdroj: [10]

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

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (METex14, mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny.

Liečba je hradená do straty klinického prínosu alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).

Požadované znenie IO je v súlade s indikáciou v SPC lieku Tepmetko.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO za relevantné komparátory považuje atezolizumab (ATZ) podávaný intravenózne a docetaxel (DOCE), čo je v súlade s voľbou komparátora podľa DR. DR navyše za relevantný komparátor považuje aj kapmatinib (liek Tabrecta).

Pri voľbe relevantných komparátorov sme vychádzali z odporúčaní ESMO z roku 2023 a prieskumu DR, ktoré sú bližšie popísané v časti 3.3. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Podľa odporúčaní ESMO – pri určenej onkogénnej mutácii, sme ako potenciálny komparátor identifikovali len kapmatinib (liek Tabrecta). Ten však nepovažujeme za relevantný komparátor (diskutované nižšie v časti 3.9). Usudzujeme, že liečba pacienta s NSCLC na Slovensku podľa typu mutácie nie je možná. V súlade s tvrdením DR vo FER predpokladáme, že liečba prebieha na základe ESMO odporúčaní pri nezistenej onkogénnej mutácii.
- Podľa odporúčaní ESMO – pri neurčenej onkogénnej mutácii, sme ako potenciálne komparátory podľa platných IO relevantných pre toto hodnotenie identifikovali:
 - chemoterapiu na báze platiny v kombinácii s gemcitabínom/vinorelbínom/taxánmi/pemetrexedom,
 - DOCE v monoterapii,
 - ATZ v monoterapii,
 - pemetrexed v monoterapii.

Na základe prieskumu DR má relevantné zastúpenie spomedzi uvedených režimov/liečob len ATZ a DOCE.

- ATZ a DOCE v monoterapii boli za relevantné komparátory zvolené aj v NIHO hodnotení lieku Tabrecta rovnakej indikácii [15].
- Nezaradenie iných druhov chemoterapie (okrem DOCE) medzi komparátory považujeme za zdroj neistoty. Vyššie zmienené odporúčania nešpecifikujú ako jedinou odporúčanú chemoterapiu podávanie DOCE v monoterapii. Rozhodnutie nezahrnúť iné druhy chemoterapie bolo vykonané (okrem iného) na základe

DR predloženého prieskumu odborníkov, kde jedine monoterapia DOCE má spomedzi chemoterapií relevantné zastúpenie. Predložený prieskum DR však bol vykonaný len na 2 pracoviskách na Slovensku (Oddelenie pneumológie a ftizeológie FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica; Oddelenie klinickej onkológie, VOÚ, a.s., Košice), čo nemusí reflektovať celoslovenskú klinickú prax. Na rovnakých pracoviskách bol vykonaný aj prieskum pre účely určenia komparátorov pre vyššie zmienené hodnotenie lieku Tabrecta.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Medzi komparátory nezaraďujeme **chemoterapiu na báze platiny v kombinácii s gemcitabínom /vinorelbínom /taxánmi/pemetrexedom a pemetrexed v monoterapii**, nakoľko podľa predloženého prieskumu odborníkov nemajú v klinickej praxi dostatočné zastúpenie. Zloženie liečby pokročilého NSCLC s METex14 skipping mutáciou v 2. línii podľa prieskumu DR uvádza Tabuľka 2.

Medzi komparátory tiež nezaraďujeme **ATZ podávaný subkutánne**, ktorý NIHO hodnotilo v ZHL 116B [1], nakoľko v čase hodnotenia lieku Tepmetko nebolo pre túto liekovú formu vydané právoplatné rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Kapmatinib nie je v čase hodnotenia kategorizovaný, nebolo vydané právoplatné rozhodnutie. NIHO hodnotilo liek Tabrecta v rámci ZHL115, v ktorom odporučilo nevyhovieť žiadosti o kategorizáciu lieku Tabrecta [15]. Z uvedeného dôvodu kapmatinib nepovažujeme za komparátora.

Nasledujúce liečby/režimy nepovažujeme za relevantné komparátory, nakoľko nie sú z pohľadu platného IO v predmetnej indikácii hradené [14] a nedisponujeme informáciou, že by bol v klinickej praxi využívaný v relevantnej miere:

- **Ramucirumab + DOCE** – ramucirumab nie je kategorizovaný v ZKL (Zoznam kategorizovaných liekov) 04/2025.
- **Afatinib** – podľa IO je hradený len na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s dokázanými mutáciami EGFR.
- **Nivolumab** (NIVO) – podľa IO je hradený len u pacientov v monoterapii pokročilého melanómu v monoterapii a pokročilého karcinómu z renálnych buniek.
- **Pembrolizumab** (PEMBRO) – podľa IO je hradený len v 1. línii metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc.
- **Karboplatina+paclitaxel+bevacizumab** – bevacizumab je podľa IO hradený v 1. línii metastatického, neresekovateľného alebo recidivujúceho nemalobunkového, okrem epidermoidného (skvamocelulárneho) karcinómu pľúc v kombinácii s platínovým derivátom (cisplatinou alebo karboplatinou).
- **Nintedanib + DOCE** – nintedanib nie je hradený v indikácii NSCLC.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s NSCLC s potvrdeniu mutáciou METex14 v 2.+ línii liečby, u ktorých bol podávaný TEPO a niektorý z komparátorov.

DR predložil jednoramennú štúdiu fázy 2 sledujúcu účinnosť a bezpečnosť TEPO (viď. Tabuľka 5), neidentifikovali sme štúdiu porovnávajúcu TEPO voči relevantným komparátorom ATZ a DOCE.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť:

- **TEPO voči ATZ pomocou nepriameho porovnania** (ITC, z angl. indirect treatment comparison).

Predložená publikácia DR porovnáva TEPO voči 4 triedam/ramenám liečob:

- chemoterapia,
- imunoterapia,
- imunoterapia + chemoterapia,
- MET inhibítory.

Pre porovnanie TEPO voči ATZ DR predkladá výsledky porovnania TEPO voči imunoterapii. V nasledujúcom texte hodnotenia reportujeme výsledky z tohto porovnania.

- **TEPO voči DOCE pomocou MAIC (nepriame porovnanie upravené párovaním, z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison).**

Predložená publikácia DR obsahuje viacero porovnaní MAIC TEPO voči DOCE podľa klinickej štúdie, z ktorej bolo rameno pre DOCE odvodené:

- Fossella et al. [16],
- CheckMate 017/057 [17],
- KEYNOTE-010 [18],
- REVEL [19].

V nasledujúcom texte hodnotenia reportujeme výsledky porovnania MAIC, v ktorom bolo rameno DOCE odvodené z klinickej štúdie REVEL, nakoľko toto porovnanie považujeme za najvalidnejšie. Štúdie CheckMate 017/057 a KEYNOTE-010 mali vysoký crossover, zo zvyšných dvoch štúdií – REVEL a Fossella et al., sme zvolili štúdiu REVEL, nakoľko mala väčšiu efektívnu veľkosť vzorky (ESS, z angl. effective sample size).

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor*	Počet pacientov	Stav
NCT02864992	VISION	TEPO	-	149**	prebiehajúca

* VISION je jednoramenná štúdia.

** Len pacienti relevantní z pohľadu požadovaného IO, t. j. po predchádzajúcej liečbe z kohorty A+C.

Zdroj: [20]

DR predložil taktiež ďalšie nepriame porovnanie porovnávajúce TEPO voči kapmatinibu, ktoré sme nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti ani bezpečnosti z dôvodu, že kapmatinib nepovažujeme za relevantný komparátor (diskutované v časti 3.9).

Čas analýzy dát

DR vo FER uvádza, že celkovo bolo vykonaných 5 zberov dát s ich následnou analýzou (DCO z angl. data cut-off) pre kohorty A + C, ktoré sú relevantné z pohľadu požadovaného IO. Posledný DCO pochádza z 11/2022 a bol vykonaný pri mediáne sledovania 32,6 mesiaca (Tabuľka 6).

Do predložených nepriamych porovnaní DR aplikuje dáta z DCO 11/2022 štúdie VISION.

Tabuľka 6: Údaje pre posledný DCO štúdie VISION

Posledný termín zberu údajov (data cut-off)	20. november 2022
Celkový počet zaradených pacientov	N = 313 (n = 152 z kohorty A + n = 161 z kohorty C) (po predchádzajúcej liečbe [n = 149] + nepredliečení [n = 164])
Populácia v analýze bezpečnosti	n = 313
Populácia v analýze účinnosti	n = 313
Medián dĺžky sledovania	Kohorta C: celkovo sledovaní ³ 18 mesiacov Kohorta A: celkovo sledovaní ³ 35 mesiacov Kohorty A + C: medián sledovania 32,6 mesiaca (0,3 - 71,9)
Dĺžka trvania liečby TEPMETKO	Priemer ± SD*: 11,5 ± 11,6 mesiaca Medián: 7,5 mesiaca (0,03 - 71,9)

*Smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)

Zdroj: [10]

4.2. Výsledky účinnosti

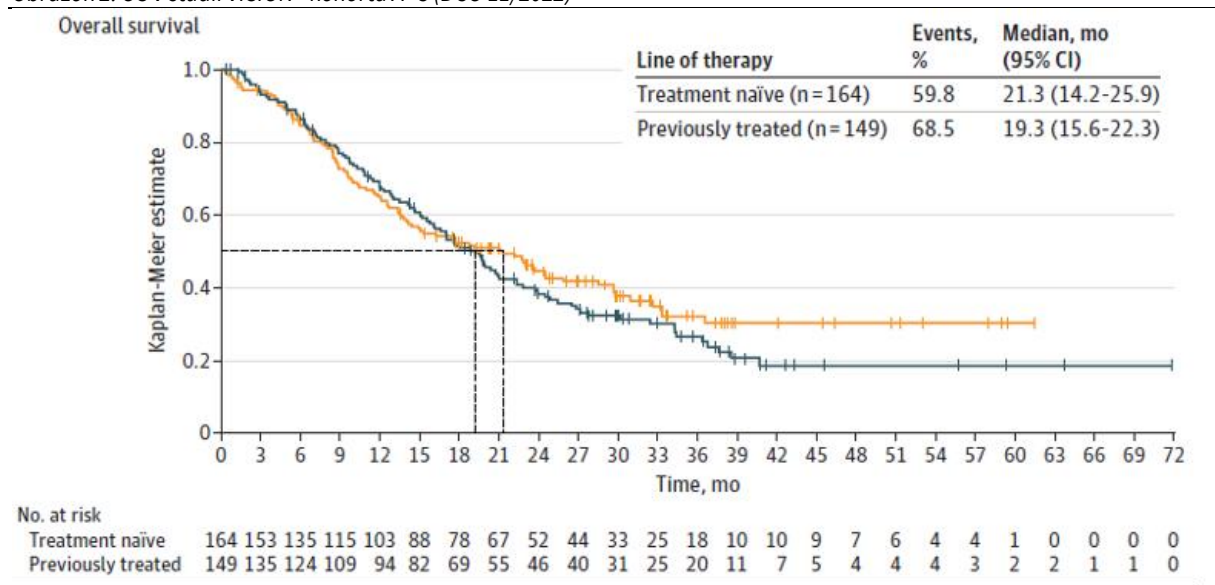
4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS)

VISION

V populácii pacientov z kohorty A+C, ktorým sa TEPO podával v 2.+ línii, bol dosiahnutý medián OS 19,3 mesiacov (95 % CI; 15,6 – 22,3). Grafické znázornenie Kaplan-Meierových (KM) dát uvádza Obrázok 2. K DCO 11/2022 bolo zaznamenaných 102 udalostí, t. j. 68,5 % z celkového počtu 149 účastníkov.

Obrázok 2: OS v štúdiu VISION - kohorta A+C (DCO 11/2022)



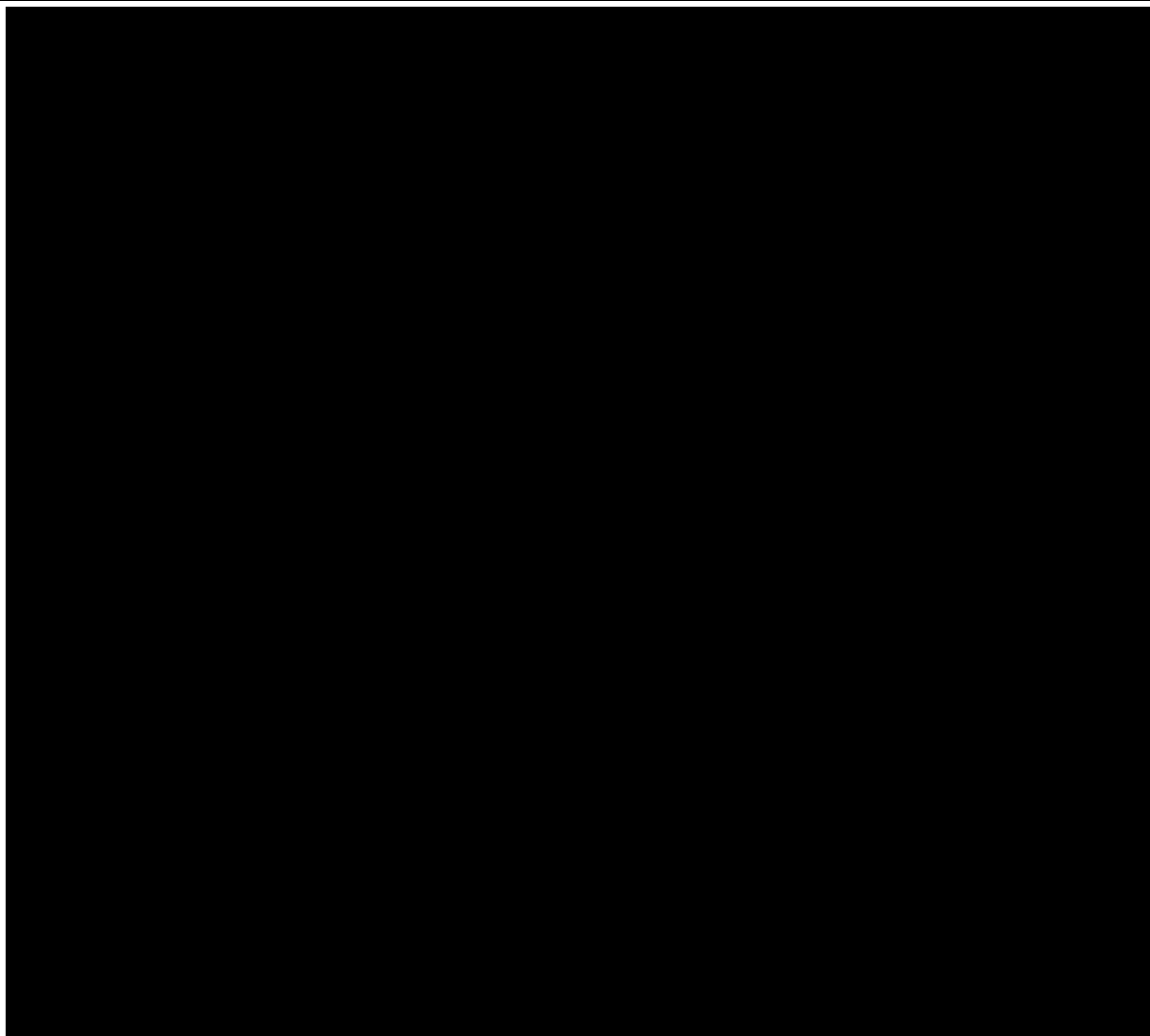
Zdroj: [10]

ITC [10]

V ITC bol zaznamenaný numericky dlhší medián OS u pacientov liečených TEPO v 2.+ línii v kohorte A + C v štúdiu VISION v porovnaní s imunoterapiou v monoterapii (údaje upravené vážením):

Hodnota HR bola vypočítaná na základe KM kriviek z predloženého modelu a doložená DR ako odpoveď na výzvu č. 1: . Grafické znázornenie Kaplan-Meierových dát uvádza Obrázok 3.

Obrázok 3: KM-krivky pre OS a PFS pre kohorty A+C štúdie VISION v porovnaní s imunoterapiou v monoterapii (pred a po vážení)



PFS – podľa nezávislej hodnotiacej komisie IRC (z angl. Independent Review Committee)

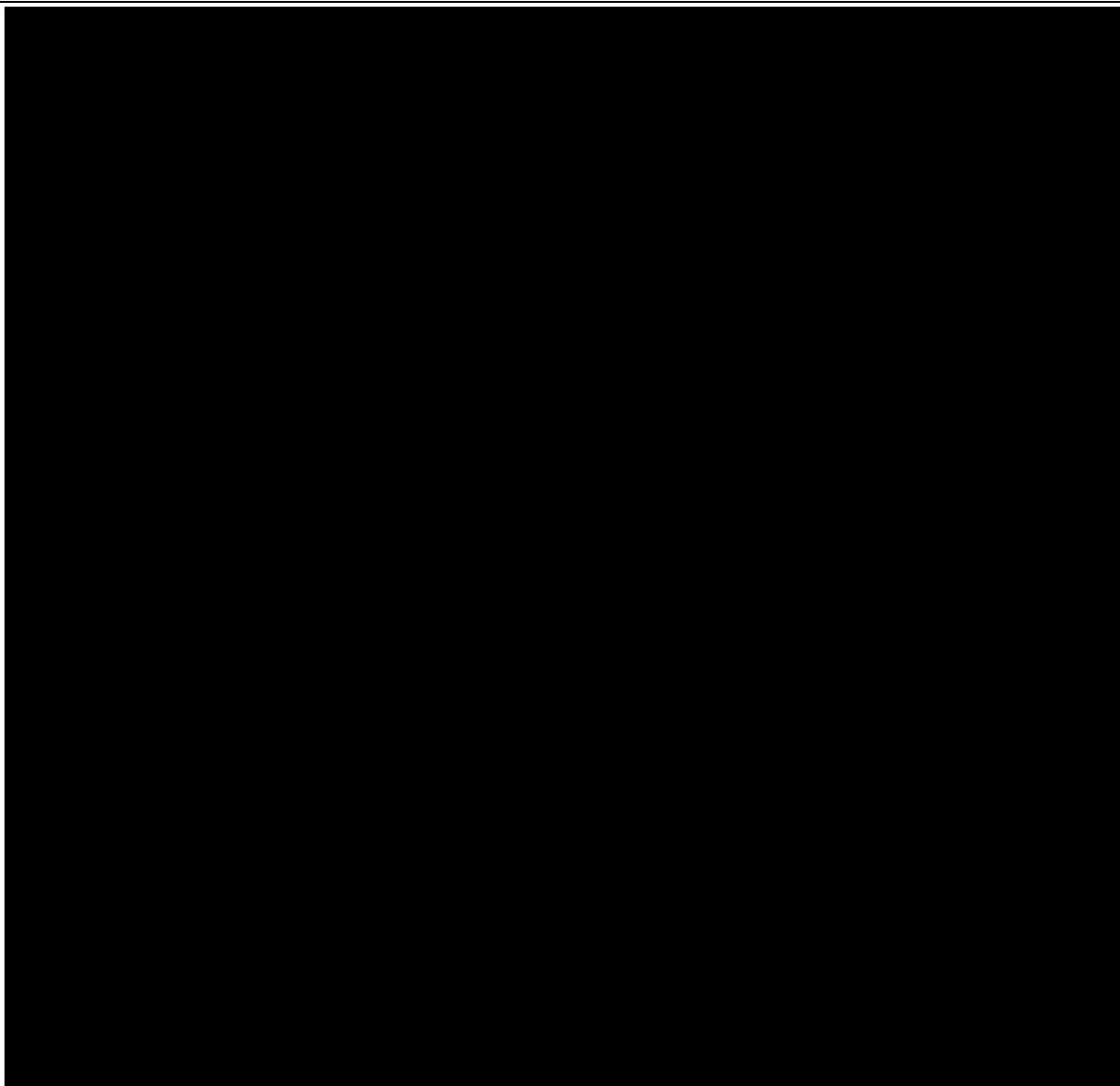
Zdroj: [10]

MAIC

V MAIC bol zaznamenaný dlhší medián OS pacientov liečených TEPO v 2.+ línii v kohorte A + C v štúdii VISION v porovnaní s ramenom DOCE zo štúdie REVEL: [REDACTED]

[REDACTED]. Grafické znázornenie Kaplan-Meierových dát uvádza Obrázok 4.

Obrázok 4: KM-krivky pre OS a PFS pre kohorty A+C štúdie VISION v porovnaní s DOCE (štúdia REVEL)



PFS – podľa nezávislej hodnotiacej komisie IRC (z angl. Independent Review Committee)

Zdroj: [10]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression free survival)

VISION

V populácii pacientov z kohorty A+C, ktorým sa TEPO podával v 2.+ línii, bol dosiahnutý medián PFS 11 mesiacov (95% CI: 8,2 – 13,7). K DCO 11/2022 bolo zaznamenaných 84 udalostí, t. j. 56,4 % z celkového počtu 149 účastníkov.

ITC

V ITC bol zaznamenaný numericky dlhší medián PFS pacientov liečených TEPO v 2.+ línii v kohorte A + C v štúdiu VISION v porovnaní s imunoterapiou v monoterapii (údaje upravené vážením): [REDACTED]

[REDACTED] Hodnota HR bola vypočítaná na základe KM kriviek z predloženého modelu a doložená DR ako odpoveď na výzvu č. 1: [REDACTED]. Do porovnania vstupujú dáta o PFS z ramena TEPO podľa nezávislej hodnotiacej komisie. Grafické znázornenie Kaplan-Meierových dát uvádza Obrázok 3.

MAIC

V MAIC bol zaznamenaný numericky dlhší medián PFS pacientov liečených TEPO v 2.+ línii v kohorte A + C v štúdiu VISION v porovnaní s ramenom DOCE zo štúdie REVEL: [REDACTED]

[REDACTED] Grafické znázornenie Kaplan-Meierových dát uvádza Obrázok 4.

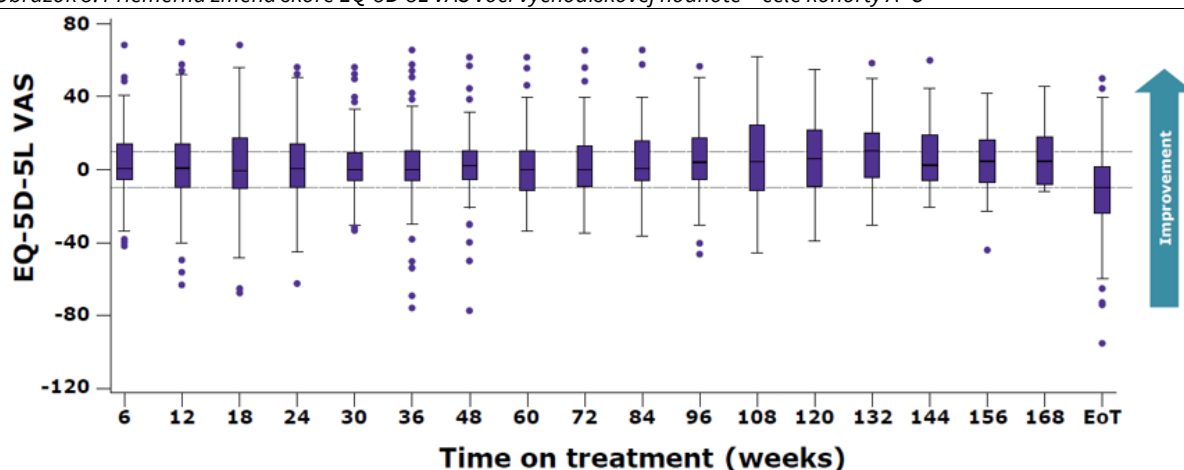
4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Komparatívne dáta týkajúce sa kvality života nie sú k dispozícii – reportujeme len výsledky z jednoramennej klinickej štúdie VISION. Výsledky týkajúce sa kvality života sú reportované pre celú populáciu pacientov zahrnutých do kohort A + C (n = 313) a týkajúce preto pacientov po predchádzajúcej liečbe a aj nepredliečených pacientov (Tabuľka 6). Výsledky týkajúce sa kvality života pre relevantnú subpopuláciu z pohľadu požadovaného IO, t. j. subpopuláciu pacientov po predchádzajúcej liečbe, DR nepredložil.

EQ-5D-5L VAS

Zmenu skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS, z angl. Visual Analogue Scale) dotazníka EQ-5D-5L (Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, z angl. The EuroQoL five-dimensions) v štúdiu VISION (DCO 11/2022) uvádza Obrázok 5.

Obrázok 5: Priemerná zmena skóre EQ-5D-5L VAS voči východiskovej hodnote – celé kohorty A+C



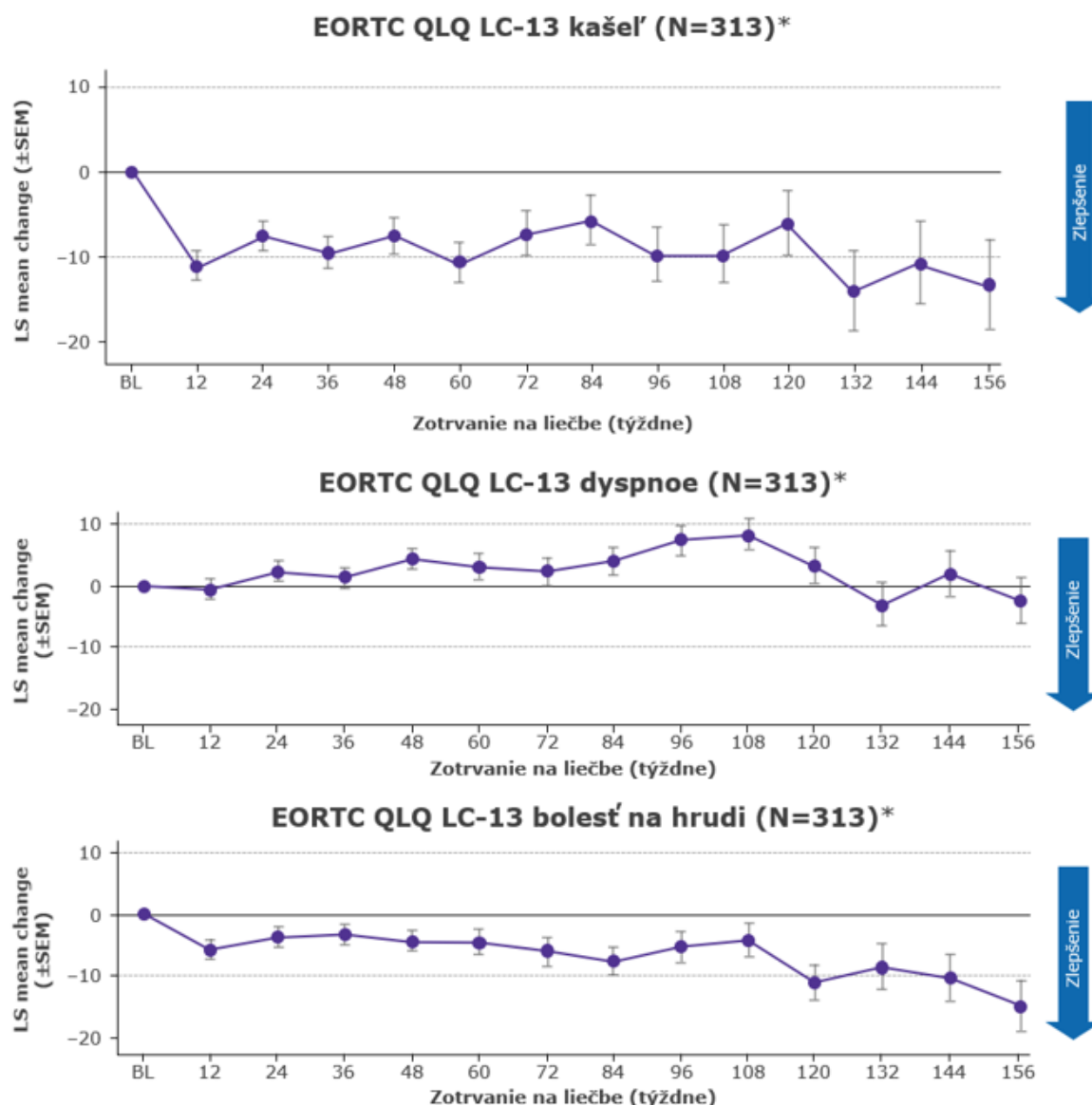
EoT, koniec liečby

Zdroj: [10]

EORTC QLQ-LC13

Výsledky špecifického dotazníka pre rakovinu pľúc – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13, podľa Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC, z angl. European Organisation For Research And Treatment Of Cancer) uvádza Obrázok 6.

Obrázok 6: Priemerná zmena skóre symptómov – kašeľ, dyspnoe a bolesť na hrudi (podľa EORTC QLQ LC-13) voči východiskovej hodnote – celé kohorty A+C



Zdroj: [10]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Komparatívne dáta týkajúce sa bezpečnosti nie sú k dispozícii – reportujeme len výsledky z jednoramennej klinickej štúdií VISION, ktorá je charakterizovaná v časti 4.1. Výsledky týkajúce sa bezpečnosti sú reportované pre celú populáciu pacientov zahrnutých do kohort A + C (n = 313) a týkajú sa preto pacientov po predchádzajúcej liečbe a aj nepredliečených pacientov (Tabuľka 6). Výsledky týkajúce sa bezpečnosti pre relevantnú subpopuláciu z pohľadu požadovaného IO, t. j. subpopuláciu pacientov po predchádzajúcej liečbe, DR nepredložil.

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO bol sledovaný aj ukazovateľ „nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou“ (**TRAE**, z angl. treatment related adverse events) definovaný ako AE vyhodnotený skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Bezpečnosť (C0008)

Nežiaduce udalosti reportované v štúdii VISION (kohorty A+C) v DCO 11/2022 sumarizuje Obrázok 7.

EMA vo svojom hodnotení pomenováva vysokú frekvenciu výskytu edému (aj stupňa ≥ 3) a gastrointestinálnych reakcií miernej až strednej intenzity. Podľa EMA je často pozorovaná aj hepatotoxicita, pričom jej závažnosť je zväčša mierna až stredná a vyžaduje sledovanie a potenciálnu úpravu dávkovania TEPO. Evidované sú však aj ťažké a fatálne udalosti hepatotoxicity a intersticiálnej choroby pľúc (ILD, z angl. Interstitial lung disease). Výsledky porovnania bezpečnosti TEPO voči komparátorom DR nepredložil.

Obrázok 7: Bezpečnosť v štúdii VISION (kohorta A+C) - DCO 11/2022

Nežiaduce udalosti (NU), n (%) ¹	Celková populácia (N=313)		TRAE s výskytom u $\geq 10\%$ všetkých pacientov	Akýkoľvek stupeň	Stupeň ≥ 3
	Akákoľvek príčina	TRAE			
Akákoľvek NU	310 (99.0)	287 (91.7)	Periférny edém	210 (67.1)	35 (11.2)
Závažné NU	159 (50.8)	49 (15.7)	Nauzea	73 (23.3)	2 (0.6)
Stupeň ≥ 3	203 (64.9)	109 (34.8)	Diarrhea	70 (22.4)	1 (0.3)
Stupeň ≥ 4	57 (18.2)	12 (3.8)	Hypoalbuminémia	74 (23.6)	11 (3.5)
NU vedúce k zníženiu dávky	113 (36.1)	105 (33.5)	Zvýšený kreatinín v krvi	69 (22.0)	3 (1.0)
NU vedúce k prerušeniu liečby	165 (52.7)	135 (43.1)	Znížená chuť do jedla	35 (11.2)	1 (0.3)
NU vedúce k ukončeniu liečby	78 (24.9)	46 (14.7)	Zvýšená hladina ALT	44 (14.1)	7 (2.2)
NU vedúce k úmrtiu*	41 (13.1)	3 (1.0)			

ALT, alanínaminotransferáza; NU, nežiaduca udalosť; TRAE, nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou

Zdroj: [10]

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

Počas hodnotenia sme neidentifikovali riziká súvisiace s administráciou TEPO.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

VISION

Internú validitu jednoramennej klinickej štúdie VISION považujeme za nízku z dôvodu nedostupnosti komparatívnych dát týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti. Validitu znižuje aj otvorený dizajn štúdie, ohrozené sú obzvlášť subjektívne reportované ukazovatele.

Nedostupnosť komparatívneho ramena znemožňuje vykonanie porovnania prostredníctvom ukotveného MAIC, nakoľko nie je k dispozícii spoločný uzol (napr. vo forme placebo). Možné je tak porovnanie len prostredníctvom neukotveného MAIC, ktorý produkuje výsledky nižšej kvality. Nízka kvalita dôkazu registračnej štúdie je tak prenesená aj do nepriameho porovnania, ktorého kvalitu diskutujeme nižšie. Agentúra NICE zhodnotila kvalitu dôkazu pochádzajúceho z klinickej štúdie VISION za nízku [21].

ITC (TEPO vs. ATZ)

Internú validitu ITC považujeme za nízku. Aspekty znižujúce validitu predloženého nepriameho porovnania diskutujeme v nasledujúcich bodoch:

- DR predložené nepriame porovnanie nepreukazuje účinnosť a bezpečnosť TEPO voči komparátoru ATZ samostatne. Predložené nepriame porovnanie porovnáva TEPO voči imunoterapii v monoterapii – t. j. voči mixu, ktorý pozostáva z viacerých rôznych liečiv. Zastúpenie ATZ v tomto mixe je veľmi nízke. Liečby zahrnuté do vytvoreného komparačného ramena imunoterapií pre účely nepriameho porovnania uvádza

Tabuľka 7. Usudzujeme, že porovnanie voči ATZ samostatne nebolo vykonané z dôvodu malej kohorty pacientov len na liečbe ATZ.

- Pre účely nepriameho porovnania DR vytvoril rameno imunoterapie, ktoré vzniklo poolovaním pacientov z viacerých zdrojov vrátane zdrojov z reálnej klinickej praxe. Použitie dát z viacerých rôznych zdrojov, vrátane dát z reálnej klinickej praxe, v sebe nesie vyššie riziko vzniku skreslení.

Súbor poolovaných pacientov DR následne očistil o nevhodných pacientov na základe inklúzných a exklúzných kritérií štúdie VISION s cieľom získať čo najviac homogénne ramená z pohľadu patientskych charakteristík. Získané komparačné rameno tak predstavovalo relevantnú subpopuláciu z pohľadu METex14 skipping mutácie. Následne DR s cieľom vyvážiť rozdiely v patientskych charakteristikách použil štatistický nástroj váženia populácií – tzv. „propensity skóre“.

Rovnaký prístup porovnania TEPO voči mixu použil DR pre generovanie dôkazu aj pre agentúru NICE, ktorá označila výsledky predloženého nepriameho porovnania, za vysoko neisté. Agentúre NICE bolo preto predloženého dodatočné nepriame porovnanie typu MAIC, v ktorom bolo komparačné rameno odvodené z klinickej štúdie nešpecifickej pre mutáciu METex14. Na základe vyššie zmieneného sme požiadali DR vo výzve na opravu č. 1 na predloženie iného klinického dôkazu o účinnosti a bezpečnosti TEPO voči ATZ v monoterapii samostatne s čo najpodobnejšou možnou populáciou. V súlade s postupom zvoleným agentúrou NICE sme považovali za potencionálne relevantné aj porovnanie, v ktorom by rameno komparátora pochádzalo z randomizovanej klinickej štúdie s populáciou bez špecifickej mutácie [21, str. 10]. V odpovedi na výzvu č. 1 DR uviedol, že porovnanie s ATZ nemá (vzhľadom na limitované množstvo údajov pre ATZ) k dispozícii. DR v odpovedi argumentoval nasledujúcimi skutočnosťami:

- Hodnotenie agentúrou NICE:
 - V rámci hodnotenia TEPO agentúrou NICE DR predložil aj ITC založené na metóde MAIC, v ktorom sa porovnávalo rameno zo štúdie VISION (TEPO) s ramenami z rôznych štúdií so širokou populáciou bez MET skipping mutácie (tzv. wild-type). ERG skupina uznala, že aj uvedený postup je neistý a zdrojom bias, nakoľko v procese váženia bola veľkosť vzorky z klinickej štúdie VISION výrazne zmenšená. Výbor NICE poznamenal, že toto zníženie veľkosti vzoriek naznačuje obmedzenú zovšeobecniteľnosť výsledkov nepriamych porovnaní na populáciu s NSCLC s METex14 skipping mutáciou.
- DR predložil výsledky NMA [22] a dôkazy z reálnej klinickej praxe (RWE, z angl. real-world evidence), na základe ktorých predpokladá podobnú účinnosť ATZ, PEMBRO a NIVO. PEMBRO a NIVO majú v mixe imunoterapií najvýznamnejšie zastúpenie (Tabuľka 7).
 - ATZ voči NIVO/PEMBRO z NMA:
 - ATZ vs. NIVO: HR = 0,97 (95% CI: 0,76-1,25)
 - ATZ vs. PEMBRO: HR = 1,16 (95% CI: 0,87-1,54)
 - Dôkaz z RWE pre 1-ročné miery OS:
 - NIVO: 45,6 % (95% CI: 43,4-47,8);
 - mix inhibítorov imunitných kontrolných bodov (vrátane ATZ a PEMBRO): 43,9 % (95% CI: 39,1-48,8);
 - ATZ v monoterapii 34,6 %, bez uvedenia hodnôt CI.

Na základe výsledkov NMA akceptujeme predpoklad podobnej účinnosti ATZ, PEMRO a NIVO. Uvedený predpoklad je však zdrojom neistoty. Argumentáciu o podobnej účinnosti založenú na RWE nepovažujeme za relevantnú, nakoľko ide o naivné porovnanie ročnej miery OS.

Tabuľka 7: Zoznam liečob zahrnutých do ramena monoterapia imunoterapiou v ITC

Liečba	Monoterapia imunoterapiou (nevážená kohorta) N = 123	Monoterapia imunoterapiou (vážená kohorta) WSS = 322,2

WSS = vážená veľkosť vzorky, z angl. Weighted Sample Size

Zdroj: [10]

MAIC (TEPO vs. DOCE)

V nasledujúcom texte hodnotíme validitu porovnania TEPO voči DOCE, pričom rameno DOCE bolo odvodené z klinickej štúdie REVEL a rameno TEPO z klinickej štúdie VISION.

Validitu neukotveného MAIC porovnania považujeme za nízku, kvalita takto generovaného dôkazu je nízka. Problematicky hodnotíme heterogenitu populácií medzi klinickými štúdiami VISION a REVEL. Klinická štúdia REVEL zahŕňala pacientov s NSCLC bez ohľadu na druh mutácie (v ramene DOCE malo 32 % divoký typ NSCLC, 3 % onkogénny NSCLC a 66 % neznámy) [23], zatiaľ čo do štúdie VISION boli zahrnutí len pacienti s mutáciou METex14. Vážením populácie štúdie VISION pre účely MAIC bola zmenšená veľkosť vzorky, čo vytvára dodatočnú neistotu.

Limitáciou oboch nepriamych porovnaní je nepredloženie dôkazu o komparatívnej bezpečnosti a kvalite života.

Externá validita

VISION

Následná liečba pacientov v klinickej štúdii VISION nekorešponduje s následnou liečbou v slovenskej klinickej praxi. V štúdii VISION bolo 34 pacientom indikované ďalšie podávanie MET inhibítora (vrátane opätovného podania TEPO). V čase hodnotenia lieku Tepmetko nie je v predmetnej indikácii na Slovensku kategorizovaný žiadny MET inhibítor – jeho podávanie v následnej liečbe nepredpokladáme.

Do klinickej štúdie VISION boli zaradení pacienti, ktorí mali status ECOG 0 – 1, požadované IO DR status ECOG nešpecifikuje. Navrhujeme preto pridanie podmienky výkonnostného stavu 0 – 1 podľa ECOG do indikačného obmedzenia. V prípade nezahrnutia ECOG podmienky do IO predpokladáme v klinickej praxi na Slovensku horšie výsledky ako boli zaznamenané v štúdii, z dôvodu horšieho zdravotného stavu pacientov.

MET mutácia v klinickej štúdii VISION musela byť podľa inklúzy kritérií preukázaná v plazme a/alebo tkanive. V klinickej praxi je za zlatý štandard považovaná tkanivová biopsia, nakoľko je citlivejšia a poskytuje možnosť detailnejšej histologickej analýzy. Na druhej strane testovanie plazmy je menej invazívne, čo umožňuje opakované testovanie, je však menej citlivé a môže viesť k falošne negatívnym výsledkom.

ITC (TEPO vs. ATZ)

Predložené ITC porovnáva TEPO voči mixu imunoterapií, pričom tento mix nereflektuje klinickú prax na Slovensku. Liečby zahrnuté do vytvoreného komparačného ramena imunoterapií pre účely nepriameho porovnania uvádza Tabuľka 7. Posúdiť zhodu v základných charakteristikách s predpokladanou cieľovou populáciou na Slovensku nie je možné, predpokladáme však lepší zdravotný stav pacientov v ITC v porovnaní s populáciou relevantnou z pohľadu požadovaného IO, nakoľko (v súlade s kritériami štúdie VISION) boli z ITC vyradení pacienti ECOG ≥ 2 .

MAIC

Zovšeobecniteľnosť na METex14 populáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia je nízka, vzhľadom na veľmi nízke zastúpenie tejto populácie v štúdii REVEL. Komisia NICE akceptovala nepriame porovnanie napriek neistote plynúcej z nízkej miery zovšeobecniteľnosti na populáciu s METex14 mutáciou [21, str. 12]. Posúdiť zhodu v základných charakteristikách pacientov s predpokladanou cieľovou populáciou na Slovensku nie je možné.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

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

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

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

5.1.3 Populácia

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

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Porovnanie TEPO vs. DOCE

Neakceptujeme voľbu log-normálnej parametrizácie v ramene TEPO pre modelovanie OS. V NIHO nastavení preferujeme modelovanie krivky OS podľa parametrizácie Gompertz. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Prežívanie pacientov v ramene TEPO modelované na základe log-normálnej parametrizácie považujeme v dlhodobom časovom horizonte za veľmi optimistické (■ prežívanie v 5. roku). Pri aplikovaní parametrizácie Gompertz v NIHO nastavení je prežívanie pacientov v ramene TEPO v 5. roku na úrovni ■.
- Vzhľadom na výraznú neistotu plynúcu z akceptovania klinického prínosu TEPO preferujeme konzervatívne nastavenie modelovania OS, ktoré znižuje celkovú neistotu výsledku nákladovej efektívnosti. Viac v časti 5.3.
- NIHO zvolená Gompertzova parametrizácia je podľa štatistických AIC a BIC kritérií 6. najvhodnejšia, pri voľbe parametrizácie sme však v tomto prípade uprednostnili klinickú plauzibilitu výsledkov prežívania v dlhodobom časovom horizonte. Predpokladáme, že vysoké hodnoty OS v 5-ročnom horizonte pri niektorých parametrizáciách sú dôsledkom chvosta KM-dát, ktorý OS v dlhodobom horizonte nadhodnocuje.
- Zmena parametrizácie krivky OS v ramene TEPO na Gompertz zvyšuje ICUR o +19,6-tisíc €/QALY.

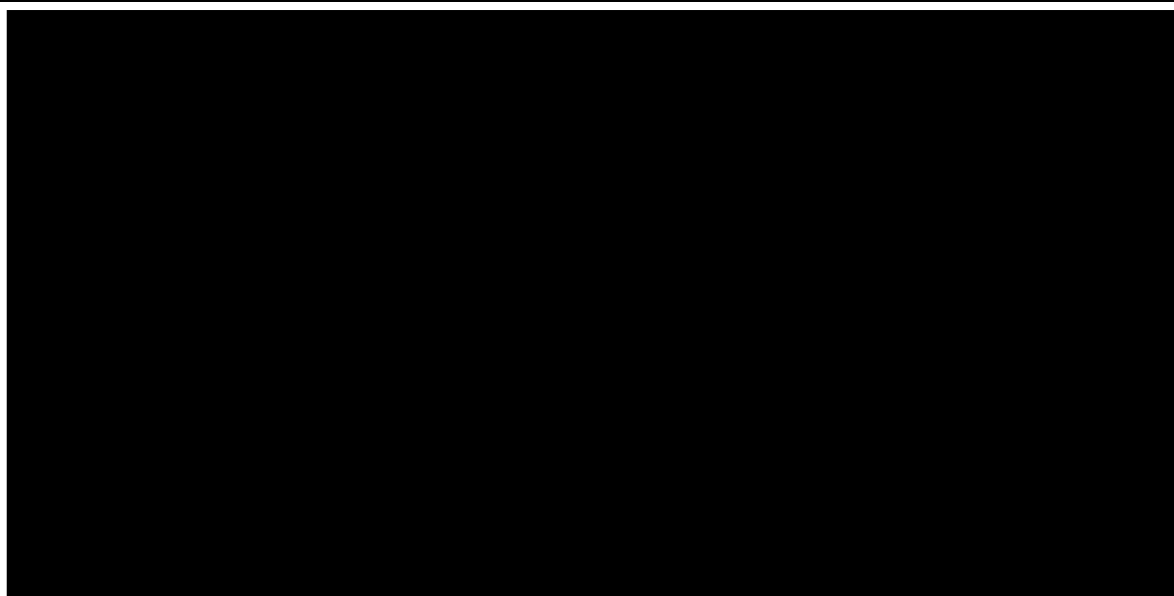
Grafické znázornenie KM-dát OS v ramene TEPO v porovnaní s vybranými parametrizáciami sumarizuje Obrázok 8. Parametrizácie pre krivku OS v ramene TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 8.

Akceptujeme voľbu generalizovanej gama parametrizácie v ramene DOCE pre modelovanie OS (v 5-ročnom horizonte je nažive ). Pri posudzovaní vhodnosti zvolenej parametrizácie sme vychádzali z odhadu expertov pre agentúru NICE, ktorí v 5-ročnom horizonte na liečbe DOCE v 2. línii pre populáciu wild-type predpokladajú prežívanie na úrovni 1 – 3 % (2 odborníci), 10 % (1 odborník). Odborník odhadujúci vyššiu mieru prežívania na úrovni 10 % predpokladal u pacientov predchádzajúcu liečbu imunoterapiou [24, str. 105]. Pre kontext zdôrazňujeme, že odhad odborníkov sa týkal populácie wild-type a nie populácie METex14, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Prítomnosť METex14 skipping mutácie je spojená s výrazne horšou prognózou než u pacientov s wild-type NSCLC. Vzhľadom na uvedené považujeme relatívne nižšie prežívanie v ramene DOCE za pravdepodobnejšie. Grafické znázornenie KM-dát OS v ramene DOCE v porovnaní s vybranými parametrizáciami sumarizuje Obrázok 9.

Parametrizácie pre krivku OS v ramene DOCE s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 9.

V NIHO nastavení liečba TEPO voči DOCE prináša v OS prínos, prínos však nie je v 5-ročnom horizonte taký optimistický v porovnaní s pôvodným nastavením DR.

Obrázok 8: KM-dáta OS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)



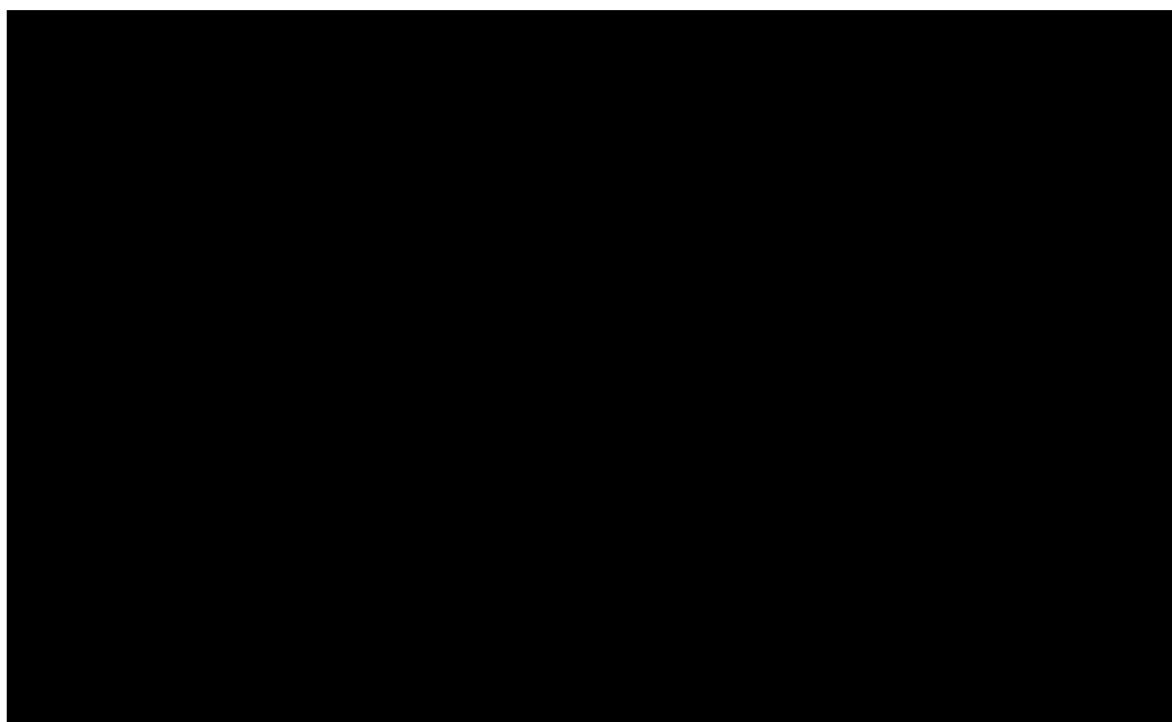
Zdroj: [10]

Tabuľka 8: Parametrizácie pre OS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. DOCE)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	174	177	2	1
Gama	175	180	3	3
Generalizovaná gama	176	183	7	7
Gompertzova	176	181	6	6
Log-logistická	175	180	4	4
Log-normálna	174	179	1	2
Weibullova	175	180	5	5

Zdroj: [10]

Obrázok 9: KM-dáta OS v ramene DOCE s vybranými parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)



Zdroj: [10]

Tabuľka 9: Parametrizácie pre OS krivku DOCE s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs DOCE)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	■	■	■	■
Gama	■	■	■	■
Generalizovaná gama	■	■	■	■
Gompertzova	■	■	■	■
Log-logistická	■	■	■	■
Log-normálna	■	■	■	■
Weibullova	■	■	■	■

Zdroj: [10]

Porovnanie TEPO vs. ATZ

Neakceptujeme voľbu log-logistickej parametrizácie v ramene TEPO pre modelovanie OS. V NIHO nastavení preferujeme modelovanie krivky OS podľa parametrizácie gama. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

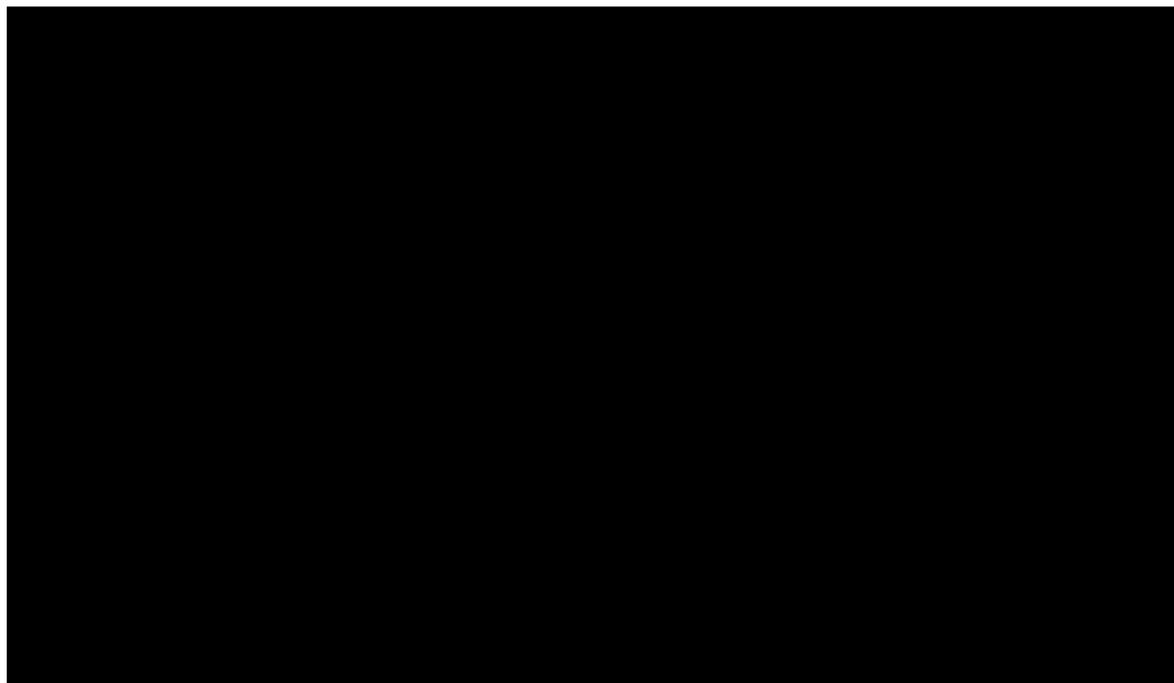
- Prežívanie pacientov v ramene TEPO modelované na základe log-logistickej parametrizácie považujeme v dlhodobom časovom horizonte za veľmi optimistické (■ prežívanie v 5. roku). Pri aplikovaní parametrizácie gama v NIHO nastavení je prežívanie pacientov v ramene TEPO v 5. roku na úrovni ■
- Vzhľadom na výraznú neistotu plynúcu z akceptovania klinického prínosu TEPO preferujeme konzervatívne nastavenie modelovania OS, ktoré znižuje celkovú neistotu výsledku nákladovej efektívnosti. Viac v časti 5.3.
- NIHO zvolená gama parametrizácia je podľa štatistických AIC a BIC kritérií 4./3. najvhodnejšia, pri voľbe parametrizácie sme však v tomto prípade uprednostnili klinickú plauzibilitu výsledkov prežívania v dlhodobom časovom horizonte. Predpokladáme, že vysoké hodnoty OS v 5-ročnom horizonte pri niektorých parametrizáciách sú dôsledkom chvosta KM-dát, ktorý OS v dlhodobom horizonte nadhodnocuje.
- Zmena parametrizácie krivky OS v ramene TEPO na gama zvyšuje ICUR o +35,7-tisíc €/QALY.

Grafické znázornenie KM-dát OS v ramene TEPO v porovnaní s vybranými parametrizáciami sumarizuje Obrázok 10. Parametrizácie pre krivku OS v ramene TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 10.

Akceptujeme voľbu exponenciálnej parametrizácie pre modelovanie OS v ramene ATZ. Grafické znázornenie KM-dát OS v ramene ATZ v porovnaní s parametrizáciami sumarizuje Obrázok 11.

Parametrizácie pre krivku OS v ramene ATZ s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 11.

Obrázok 10: KM-dáta OS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami (TEPO vs ATZ)



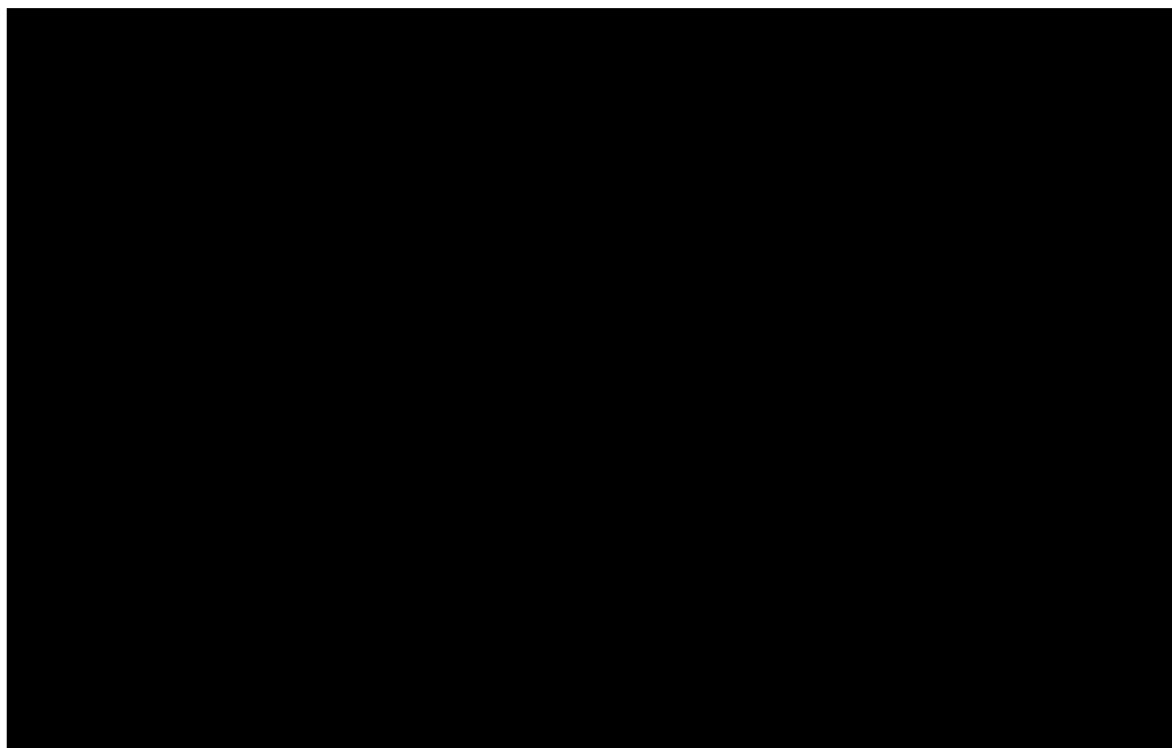
Zdroj: [10]

Tabuľka 10: Parametrizácie pre OS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	575	577	6	6
Gama	566	571	4	3
Generalizovaná gama	565	573	3	4
Gompertzova	575	580	7	7
Log-logistická	563	568	1	1
Log-normálna	563	568	2	2
Weibullova	568	573	5	5

Zdroj: [10]

Obrázok 11: KM-dáta OS v ramene ATZ s vybranými parametrizáciami (TEPO vs ATZ)



Zdroj: [10]

Tabuľka 11: Parametrizácie pre OS krivku ATZ s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	291	294	1	1
Gama	293	298	4	4
Generalizovaná gama	294	302	7	7
Gompertzova	293	298	3	3
Log-logistická	293	298	6	6
Log-normálna	293	298	2	2
Weibullova	293	298	5	5

Zdroj: [10]

Prežívanie bez progresie

Porovnanie TEPO vs. DOCE

Neakceptujeme voľbu Weibullovej parametrizácie v ramene TEPO pre modelovanie PFS. V NIHO nastavení preferujeme modelovanie krivky OS podľa exponenciálnej parametrizácie. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

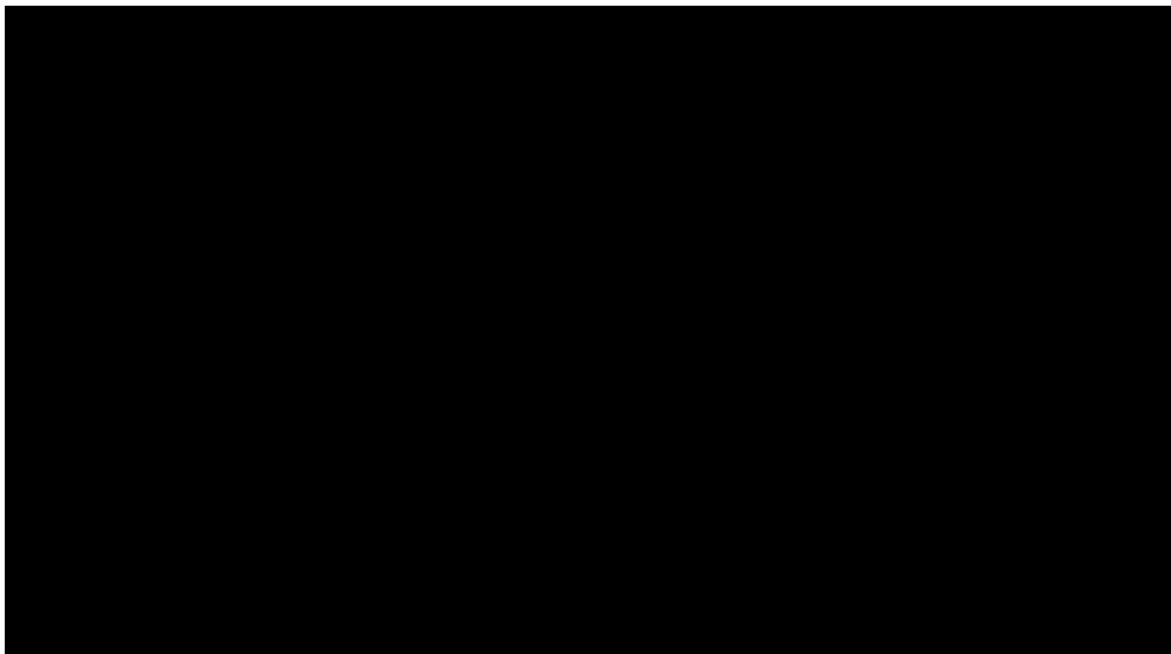
- Vzhľadom na výraznú neistotu plynúcu z akceptovania klinického prínosu TEPO preferujeme konzervatívne nastavenie modelovania PFS, ktoré znižuje celkovú neistotu výsledku nákladovej efektívnosti. Viac v časti 5.3. V 5-ročnom časovom horizonte dosahuje NIHO zvolená parametrizácia hodnoty PFS, ktoré považujeme za konzervatívnejšie a pravdepodobnejšie (██████).
- Exponenciálna parametrizácia dosahuje priaznivejšie hodnoty AIC a BIC v porovnaní s Weibullovou parametrizáciou podľa nastavenie DR.
- Zmena parametrizácie krivky PFS v ramene TEPO na exponenciálnu zvyšuje ICUR o +1,2-tisíc €/QALY.

Grafické znázornenie KM-dát PFS v ramene TEPO v porovnaní s vybranými parametrizáciami sumarizuje Obrázok 12. Parametrizácie pre krivku PFS v ramene TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 12.

Akceptujeme voľbu log-normálnej parametrizácie pre modelovanie PFS v ramene DOCE. Výber parametrizácie nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Grafické znázornenie KM-dát PFS v ramene DOCE v porovnaní s parametrizáciami sumarizuje Obrázok 13.

Parametrizácie pre krivku PFS v ramene TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 13.

Obrázok 12: KM-dáta PFS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)



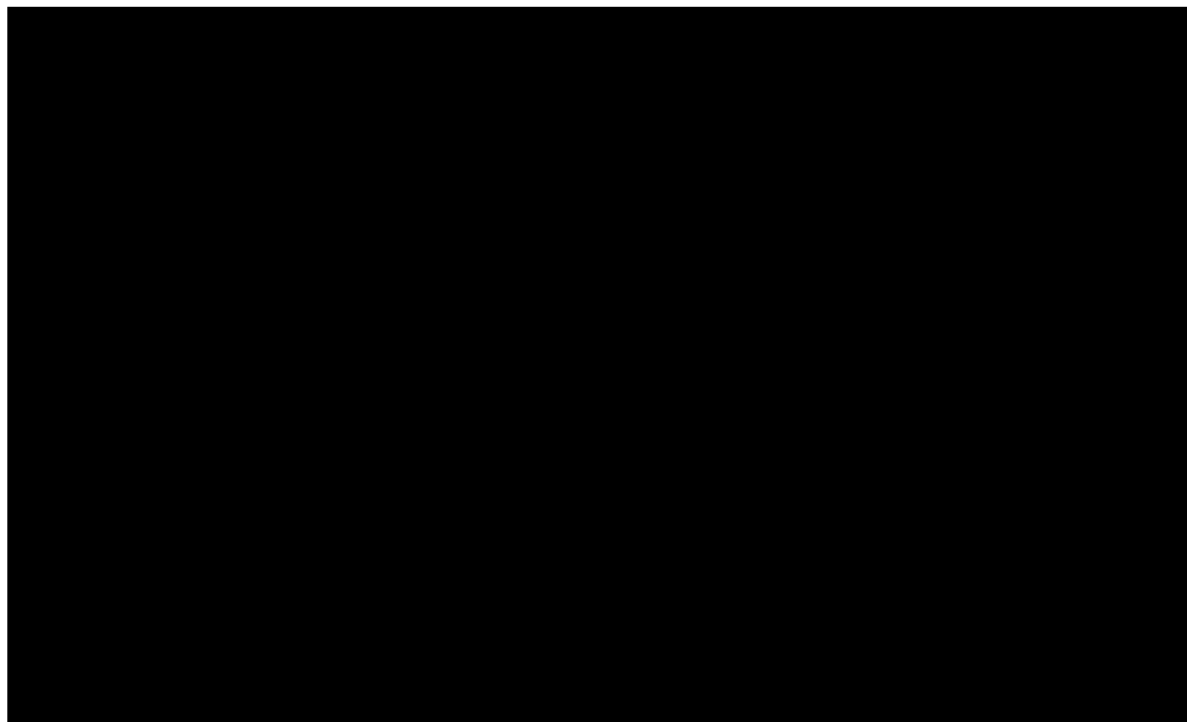
Zdroj: [10]

Tabuľka 12: Parametrizácie pre PFS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. DOCE)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	133	136	4	1
Gama	135	140	7	7
Generalizovaná gama	130	138	1	3
Gompertzova	133	138	3	4
Log-logistická	133	138	5	5
Log-normálna	132	137	2	2
Weibullova	135	140	6	6

Zdroj: [10]

Obrázok 13: KM-dáta PFS v ramene DOCE s parametrizáciami (TEPO vs. DOCE)



Zdroj: [10]

Tabuľka 13: Parametrizácie pre PFS krivku DOCE s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. DOCE)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	2978	2983	6	6
Gama	2947	2956	4	4
Generalizovaná gama	2895	2909	2	2
Gompertzova	2980	2989	7	7
Log-logistická	2920	2929	3	3
Log-normálna	2894	2903	1	1
Weibullova	2962	2971	5	5

Zdroj: [10]

Porovnanie TEPO vs. ATZ

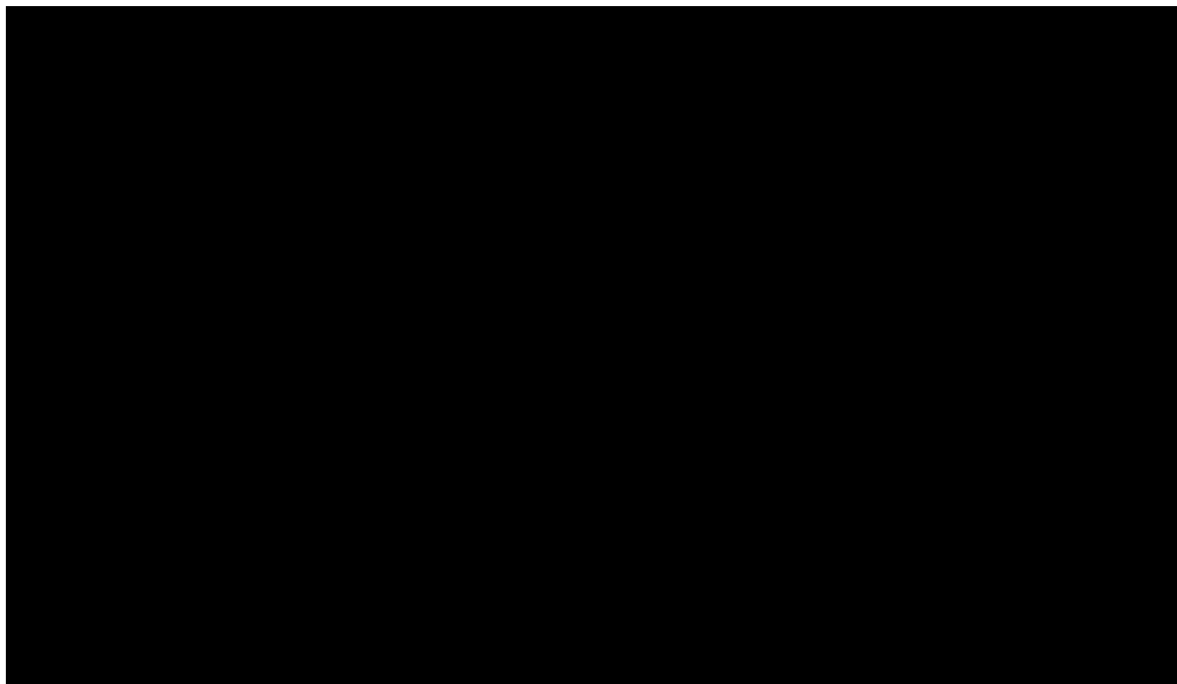
Neakceptujeme voľbu log-logistickej parametrizácie v ramene TEPO pre modelovanie PFS. V NIHO nastavení preferujeme modelovanie krivky OS podľa exponenciálnej parametrizácie. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Vzhľadom na výraznú neistotu plynúcu z akceptovania klinického prínosu TEPO preferujeme konzervatívne nastavenie modelovania PFS, ktoré znižuje celkovú neistotu výsledku nákladovej efektívnosti. Viac v časti 5.3. V 5-ročnom časovom horizonte dosahuje NIHO zvolená parametrizácia hodnoty PFS, ktoré považujeme za konzervatívnejšie (██████).
- Zmena parametrizácie krivky PFS v ramene TEPO na exponenciálnu zvyšuje ICUR o +4,4-tisíc €/QALY.

Grafické znázornenie KM-dát PFS v ramene TEPO v porovnaní s vybranými parametrizáciami sumarizuje Obrázok 14. Parametrizácie pre krivku PFS v ramene TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 14.

Akceptujeme voľbu Weibullovej parametrizácie pre modelovanie PFS v ramene ATZ. Grafické znázornenie KM-dát PFS v ramene DOCE v porovnaní s parametrizáciami sumarizuje Obrázok 15. Parametrizácie pre krivku PFS v ramene TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami sumarizuje Tabuľka 15.

Obrázok 14: KM-dáta PFS v ramene TEPO s vybranými parametrizáciami parametrizáciami (TEPO vs. ATZ)



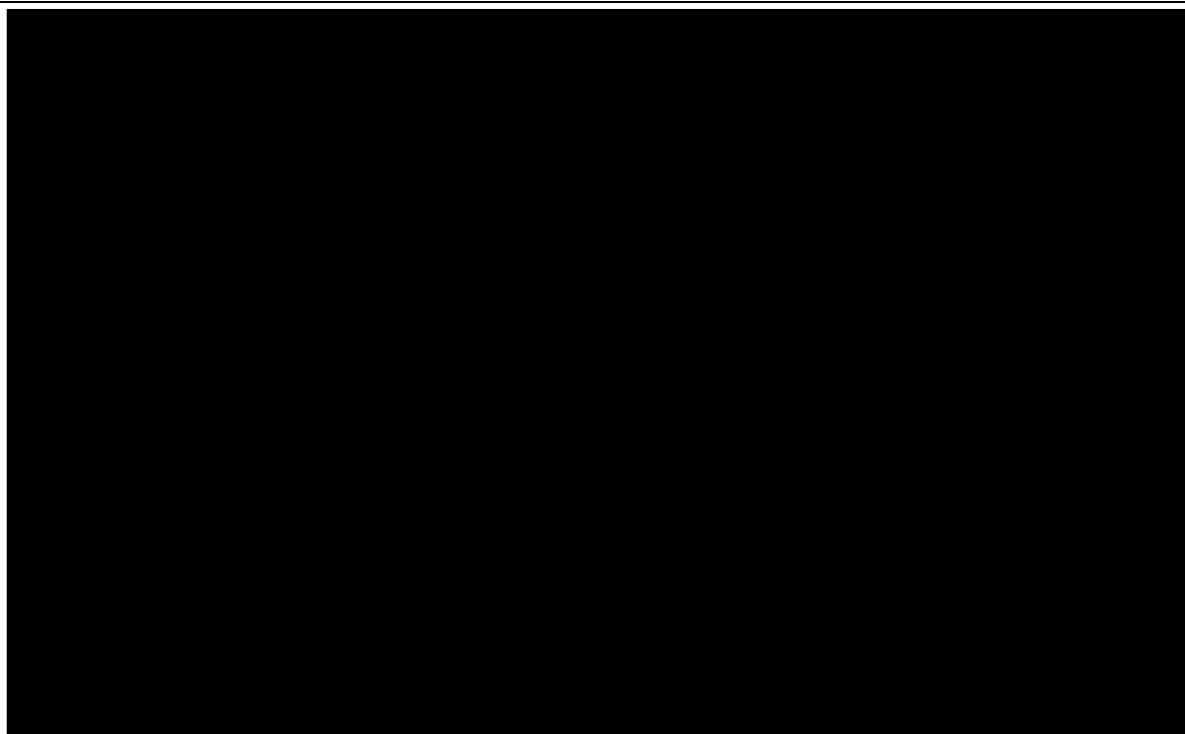
Zdroj: [10]

Tabuľka 14: Parametrizácie pre PFS krivku TEPO s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	404	406	4	4
Gama	405	410	6	6
Generalizovaná gama	397	405	2	3
Gompertzova	404	409	5	5
Log-logistická	398	403	3	2
Log-normálna	396	402	1	1
Weibullova	406	411	7	7

Zdroj: [10]

Obrázok 15: KM-dáta PFS v ramene ATZ s vybranými parametrizáciami parametrizáciami (TEPO vs. ATZ)



Zdroj: [10]

Tabuľka 15: Parametrizácie pre PFS krivku ATZ s príslušnými AIC/BIC kritériami (TEPO vs. ATZ)

Parametrizácia	AIC	BIC	Poradie	
Exponenciálna	306	309	7	7
Gama	292	297	4	3
Generalizovaná gama	292	299	3	5
Gompertzova	295	299	6	6
Log-logistická	291	295	2	2
Log-normálna	293	298	5	4
Weibullova	290	295	1	1

Zdroj: [10]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

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

5.1.6 Klinická bezpečnosť

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

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

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

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptuje náklady na komparátory DOCE a ATZ:

- Náklad na komparátor DOCE upravujeme podľa ZKL 06/2025 [14], ktorý v sebe zohľadňuje zmenu DPH na 5 %. Zmena úhrady za komparátor DOCE podľa aktuálneho ZKL v porovnaní TEPO voči DOCE zvyšuje ICUR o +8 €/QALY.
- Náklad na komparátor ATZ upravujeme podľa platnej MEA zmluvy lieku Tecentriq. Neverejná úhrada na základe MEA zmluvy pre relevantnú indikáciu je [REDACTED] €.

[REDACTED]
Úprava nákladov na liek Tecentriq (ATZ) podľa MEA zmluvy v porovnaní TEPO voči ATZ zvyšuje ICUR o [REDACTED].

Náklady na následnú liečbu

Neakceptujeme predložené nastavenie DR, upravili sme náklad na liek Tecentriq v následnej liečbe podľa príslušnej MEA zmluvy v porovnaní TEPO vs DOCE. Ostatné náklady na lieky v následnej liečbe neupravujeme podľa aktuálne platného ZKL (nezohľadňujeme zmenu DPH na 5 %), nakoľko nepredpokladáme významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Úprava nákladov na liek Tecentriq (ATZ) v následnej liečbe podľa MEA zmluvy zvyšuje ICUR o [REDACTED].

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neakceptujeme nezahrnutie nákladov na odpad pre TEPO. V nastavení podľa DR sú náklady pre TEPO vstupujúce do modelovania počítané ako súčin DR požadovanej úhrady ([REDACTED] €) a RDI [REDACTED] % (relatívna intenzita dávky, z angl. relative dose intensity) vo výške [REDACTED] €. Odpad na nespotrebované balenia tak nie je pre TEPO v modelovaní zohľadnený, napriek tomu, že podmienka pre zohľadnenie odpadu je v pôvodnom nastavení DR zapnutá. V NIHO nastavení sme do ramena TEPO pripočítali náklady na polovicu balenia.

Zahrnutie odpadu pre TEPO v porovnaní TEPO voči ATZ zvyšuje ICUR o +5,3-tisíc €/QALY. Zahrnutie odpadu pre v porovnaní TEPO voči DOCE zvyšuje ICUR o +1,8-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

S neistotou akceptujeme spôsob modelovania nákladov na NGS testovanie (sekvenovanie novej generácie z angl. Next-Generation Sequencing), hoci ho nepovažujeme za vhodný. Dôvodom jeho akceptovania je predpoklad NIHO, že pri kategorizovaní TEPO nebude vzniknúť významný aditívny náklad na NGS testovanie, a preto ho nie je potrebné zohľadniť. Vychádzame pri tom z neistého predpokladu, že už v súčasnosti sú pacienti testovaní na iné NSCLC mutácie ako je MET a testovanie mutácií sa stáva súčasťou štandardnej praxe. Uvedené predpoklady sú však spojené s výraznou neistotou. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch.

- V scenári DR je v modelovaní zohľadnení jednorazový náklad (na jedného pacienta) na detekciu mutácie v géne METex14 na úrovni 500 €. V prípade, ak DR predpokladá, že po kategorizácii lieku Tepmetko budú vznikať aditívne náklady na určenie mutácie MET, je potrebné navýšenie nákladov zohľadniť iným spôsobom. Prípočítanie jednorazového nákladu na jedného pacienta nie je adekvátne, nakoľko v klinickej praxi (vzhľadom na výskyt MET mutácie v rámci NSCLC na úrovni 3 %) je potrebné otestovať 33 pacientov na diagnostikovanie jedného pacienta s MET mutáciou. Aditívne náklady by v tom prípade neboli rovné jednorazovému nákladu na úrovni 500 €, ale predstavovali by všetky náklady na testovania spolu, ktoré by boli v klinickej praxi vykonané, aby sme diagnostikovali 1 pacienta, t. j. 33 testovaní po 500 €. V prípade, ak by sme predpokladali, že kategorizácia TEPO spôsobí hromadné NGS testovanie NSCLC pacientov, do modelovania by náklad 500 € bolo potrebné započítať 33-krát.
- V NIHO nastavení nie je zapracovaný náklad na NGS podľa bodu vyššie, nakoľko nepredpokladáme jeho aditívne používanie po kategorizácii lieku Tepmetko. Predpokladáme, že pacienti budú testovaní na viacero mutácií v rámci jedného testu – nie výlučne metodikou NGS. Uvedené predpoklady sú spojené s výraznou mierou neistoty.
 - Na základe vyjadrenia DR vo FER (str. 100) sú v súčasnosti pacienti s NSCLC testovaní na prítomnosť EGFR (vzhľadom na jej dominantné postavenie) a v prípade negatívneho výsledku sú následne testovaní na prítomnosť ALK/ROS1 mutácie. Identifikovali sme v rámci cenníka laboratórií Unilabs jednorazový náklad na hromadné testovanie viacerých mutácií (vrátane ALK, ROS a MET) na úrovni 600 € pomocou PCR – polymerázová reťazová reakcia (z angl. polymerase chain reaction) [25]. Predpokladáme preto, že aditívny náklad na testovanie MET mutácie nebude vznikať, respektíve bude zanedbateľný.
 - Oslovená odborníčka v rámci hodnotenia ZHL127 uviedla, že NGS testovanie je dostupné len v Onkologickom ústave sv. Alžbety, kam posielajú vybrané vzorky len ojedinele. Aj v tomto prípade predpokladáme, že u pacientov v súčasnosti testovaných NGS metódou by nevznikal významný dodatočný náklad. Odborníčka poukázala na nejednotnosť postupov medzi pracoviskami, podľa jej vedomostí je na Slovensku väčšina pacientov vyšetrovaných metodikou PCR.
 - Na základe uvedeného predpokladáme, že po kategorizovaní lieku Tepmetko budú pacienti aj naďalej testovaní primárne pomocou PCR, pričom nebudú vznikať významné dodatočné náklady. Nezohľadňujeme preto v modelovaní aditívny náklad na NGS.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára DR TEPO vs. DOCE

Výsledky	TEPO	DOCE
Roky života (nediskontované)	3,89	1,23
QALY		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
Spolu	■	■
Náklady		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Náklady na manažment liečby	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■
Náklady na konci života	■	■
Spolu	■	■
TEPO vs.		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady (€)		■
<u>ICUR (€/QALY)</u>		50 064
Prahová hodnota - násobok		3
Prahová hodnota (€)		67 952

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

Tabuľka 17: Výsledky základného scenára DR TEPO vs. ATZ

Výsledky	TEPO	ATZ
Roky života (nediskontované)	2,67	1,79
QALY		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
Spolu		
Náklady		
Náklady na lieky		
Náklady na podanie		
Náklady na manažment liečby		
Náklady na nežiaduce udalosti		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na konci života		
Spolu		
TEPO vs.		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady (€)		
ICUR (€/QALY)		67 443
Prahová hodnota - násobok		3
Prahová hodnota (€)		67 952

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuliek nižšie:

- TEPO dosahuje ICUR voči DOCE na úrovni [REDACTED] €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s DOCE je 68-tisíc €/QALY).
- TEPO dosahuje ICUR voči ATZ na úrovni [REDACTED] €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s ATZ je 45-tisíc €/QALY).

Aby liek Tepmetko bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] €.

Tabuľka 18: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO TEPO vs. DOCE

Výsledky	TEPO	DOCE
Roky života (nediskontované)	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY		
pred progresiou	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresii	[REDACTED]	[REDACTED]
zníženie kvôli NÚ	[REDACTED]	[REDACTED]
spolu	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady (€)		
Náklady na lieky	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na podanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na manažment liečby	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na nežiaduce udalosti	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na následnú liečbu	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na konci života	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu	[REDACTED]	[REDACTED]
TEPO vs.		
Inkrementálne QALY		[REDACTED]
Inkrementálne náklady (€)		[REDACTED]
ICUR (€/QALY)		[REDACTED]
Prahová hodnota - násobok		3
Prahová hodnota (€)		67 952

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

Tabuľka 19: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO TEPO vs. ATZ

Výsledky	TEPO	ATZ
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
spolu	■	■
Náklady (€)		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Náklady na manažment liečby	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■
Náklady na konci života	■	■
Spolu	■	■
TEPO vs.		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady (€)		■
ICUR (€/QALY)		■
Prahová hodnota - násobok		2
Prahová hodnota (€)		45 301

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 20: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

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

- Klinický prínos TEPO voči komparátorom bol akceptovaný na základe klinického dôkazu nízkej validity. Modelovanie nákladovej efektívnosti je tak zaťažené neistotou plynúcou z akceptovania klinického prínosu na základe predložených dôkazov.
- V NIHO nastavení predpokladáme, že kategorizáciou lieku Tepmetko nebudú vznikať aditívne náklady nad rámec nákladov modelovaných DR. Uvedený predpoklad je zdrojom neistoty, nakoľko zvýšenie nákladov na testovanie v klinickej praxi po kategorizovaní lieku Tepmetko nie je možné vylúčiť.
- V nastavení NIHO je pozitívnou neistotou konzervatívne nastavenie prínosu TEPO v ukazovateľoch OS a PFS.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme predpokladaný dátum kategorizácie lieku Tepmetko. V NIHO nastavení predpokladáme zaradenie do ZKL k 12/2025.

Neakceptujeme náklady na komparátor ATZ, náklady sme upravili podľa príslušnej MEA.

Neakceptujeme náklady na komparátor DOCE, náklady sme upravili podľa ZKL 06/2025 [14].

Neakceptujeme výpočet pacientov podľa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- DR vo výpočte cieľovej populácie nezohľadňuje populáciu pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL). V nastavení NIHO do cieľovej populácie pripočítavame PSVL. Výpočet PSVL podľa NIHO uvádza Tabuľka 21. NIHO výpočet je neistý, nakoľko pracuje so zahraničným zdrojom dát – Modrou knihou Českej onkologickej spoločnosti z roku 2018 [26]. V NIHO výpočte predpokladáme, že populáciu PSVL tvoria len pacienti, ktorým ešte v čase kategorizácie lieku Tepmetko nestihla byť nasadená nahrádzaná liečba, t. j. 1/12 pacientov (8,3 %). Z tohto dôvodu PSVL nastupujú na liečbu hneď v roku 2025 – maximálna penetrácia je aplikovaná hneď v roku 2025 (postupné zvyšovanie penetrácie v tomto prípade nepovažujeme za klinicky plauzibilné).
- Cieľovú populáciu podľa pôvodného výpočtu DR považujeme za populáciu pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL). DR do tejto populácie započítava pacientov sprogredovaných do relevantných štádií IIIB a IV z prevalentných pacientov a pacientov novodiagnostikovaných v štádiách IIIB a IV. DR výpočet PBVL diskutujeme v nasledujúcich bodoch:
 - Neakceptujeme** predpoklad DR, že pacienti vhodní na liečbu sú pacienti v 2. a zároveň 3. línii. Za pacientov vhodných na liečbu TEPO považujeme len pacientov v 2. línii. DR vo svojom pôvodnom výpočte za vhodných pacientov považoval súčet všetkých pacientov liečených v 2. línii a 3. línii. Toto nastavenie DR nepovažujeme za správne, nakoľko nadhodnocuje počet pacientov – pacienti vhodní na liečbu TEPO v 2. línii sú tí istí pacienti ako pacienti vhodní na liečbu TEPO v 3. línii. Predpokladáme, že opakované podanie TEPO (v 2. a zároveň 3. línii) nebude hradené, započítanie pacientov z 3. línie preto nepovažujeme za správne.
 - S neistotou akceptujeme** predpoklad DR, že na prítomnosť METex14 mutácie bude testovaný rovnaký percentuálny podiel pacientov, ako je podľa posledných dostupných dát z roku 2021 testovaný na prítomnosť mutácie EGFR. Predpokladáme, že podiel pacientov, ktorí budú testovaní na prítomnosť mutácie, sa bude (vzhľadom na zvyšujúcu sa dostupnosť špecifických liečob z pohľadu mutácie) zvyšovať. Uvedené nastavenie potenciálne podhodnocuje počet pacientov vhodných na liečbu.
 - S neistotou akceptujeme** nastavenie DR pri výpočte novodiagnostikovaných pacientov, v ktorom DR zohľadňuje len 2 podtypy NSCLC – adenokarcinóm (zastúpenie 57 %) a skvamocelulárny karcinóm (zastúpenie 35 %). Takéto zúženie populácie o 8 % nie je v súlade s požadovaným IO, podľa ktorého sú za vhodných na liečbu považovaní všetci pacienti s NSCLC bez histologickej špecifikácie. Nastavenie však akceptujeme, nakoľko DR metodika výpočtu je v nasledujúcich krokoch špecifická pre histologický podtyp a nepredpokladáme významný vplyv započítania týchto pacientov na výsledok dopadu na rozpočet. Uvedené nastavenie však potenciálne podhodnocuje počet pacientov vhodných na liečbu.
 - S neistotou akceptujeme** predpoklad cieľovej penetrácie na úrovni 95 % podľa DR a postupné zvyšovanie penetrácie pre jednotlivé roky podľa predpokladu DR. Zmenu sme vykonali len v 1. roku, nakoľko predpokladáme zaradenie do ZKL k 12/2025 namiesto 10/2025.

- Počet pacientov z ramena PSVL a PBVL vhodných na liečbu v jednotlivých rokoch v nastavení NIHO uvádza Tabuľka 22. V súlade s metodikou DR reportujeme počet pacientov na liečbe v kalendárnych rokoch.

Tabuľka 21: Výpočet PSVL podľa NIHO

Riadok	Výpočet PSVL podľa NIHO	Podiel	Absolútny počet	Zdroj:
(a)	C34 prevalencia - rakovina pľúc k roku 2024		5753	DR FER
(b)	z toho NSCLC	79,94%	4599	DR FER; podiel z (a)
(c)	z toho počet pacientov v IV.KŠ	46%	2105	Modrá kniha 2018; podiel z (b)
(d)	z toho pacienti v IIIb KŠ	19,5%	897	DR FER; podiel z (b)
(e)	spolu pacienti vhodní z pohľadu KŠ		3002	súčet (c+d)
(f)	z toho (+) na MET mutáciu	3%	90	DR FER, str. 17, obr. 1; podiel z (e)
(g)	liečení v 2. línii	61,5%	55	DR FER, podiel z (f)
(h)	pacienti, ktorí nestihnú byť liečení komparátorom	8,3%	5	predpoklad NIHO; podiel z (g)
(i)	PSVL populácia	-	5	(h)

Zdroj: NIHO prepočet

Tabuľka 22: Počet pacientov na liečbe v jednotlivých rokoch z ramena PSVL a PBVL

	2025	2026	2027	2028	2029
PSVL	5				
penetrácia pre PSVL	95%	95%	95%	95%	95%
pacienti na liečbe z PSVL ramena	4	0	0	0	0
PBVL	29	32	35	38	41
penetrácia pre PBVL*	8%	70%	90%	94%	95%
pacienti na liečbe z PBVL ramena	2	22	31	35	39
SPOLU	7	23	31	35	39

*penetrácia prevzatá z FER DR, úprava bola vykonaná pre penetráciu v 1. roku, nakoľko v NIHO nastavení predpokladáme zaradenie k 12/2025 namiesto DR predpokladu 10/2025

Zdroj: NIHO prepočet

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu TEPO v danom období	7	23	31	35	39
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	7	17	26	31
počet pacientov spolu	7	29	48	61	70
náklady na TEPO pri požadovanej úhrade					
náklady na TEPO pri nákladovo-efektívnej úhrade					
náklady na nahrádzanú liečbu					
Čistý dopad TEPO pri požadovanej úhrade					
Čistý dopad TEPO pri nákladovo-efektívnej úhrade					

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

Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu TEPO v danom období	28	31	35
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	16	25
počet pacientov spolu	28	47	60
náklady na TEPO pri požadovanej úhrade			
náklady na TEPO pri nákladovo-efektívnej úhrade			
náklady na nahrádzanú liečbu			
Čistý dopad TEPO pri požadovanej úhrade			
Čistý dopad TEPO pri nákladovo-efektívnej úhrade			

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Kategorizovanie TEPO rozšíri terapeutické možnosti pacientov s NSCLC v 2. línii o špecifickú liečbu v prípade potvrdennej METex14 skipping mutácie.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Nepredpokladáme, že implementácia lieku Tepmetko so sebou prináša riziká týkajúce sa profesionálnych hodnôt a etického presvedčenia lekárov.

Rovnosť (F0012, G0007)

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

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Odporúčaná dávka je 450 mg tepotinibu (2 tablety) užívaná jedenkrát denne. Z titulu perorálneho podávania v porovnaní s infúznym podávaním komparátorov predpokladáme zjednodušenie procesu poskytovania zdravotnej starostlivosti. Keďže si pacient administruje liečivo sám, správnosť dávkovania a adherencia k liečbe môžu byť potencionálnym problémom.

TEPO je indikovaný len pre pacientov s potvrdenou METex14 skipping mutáciou. Pri detegovaní prítomnosti mutácií vedúcich ku skippingu METex14 použitím vzoriek na báze tkaniva alebo plazmy je dôležité zvoliť dobre validovaný a robustný test, aby sa zabránilo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom. DR vo FER uvádza, že diagnostika METex14 skipping mutácie sa do praxe zavádza.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečbu musí začať a viesť lekár (onkológ) so skúsenosťami s podávaním protinádorových liekov.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do NIHO hodnotenia lieku Tepmetko sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Pacienti sa pre agentúru CDA vyjadrili, že od liečby TEPO očakávajú zastavenie alebo spomalenie ochorenia, predĺženie života, zlepšenie symptómov a kvality života pri minimálnych vedľajších účinkoch samotnej liečby [27].

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Pacienti v súčasnosti nemajú prístup k cielej liečbe METex14 skipping mutácie, ktorú liek Tepmetko predstavuje. Časť pacientov môže mať problém dochádzať na podanie aktuálne hradenej liečby, ktorá sa podáva v zdravotníckom zariadení.

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

Možnosť domáceho podávania perorálnej liekovej formy môže pozitívne vplyvať na prácu a každodenný život pacienta.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neidentifikovali sme žiadne skutočnosti relevantné pre komunikáciu doktor-pacient v rámci NIHO hodnotenia lieku Tepmetko.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Podľa SPC lieku Tepmetko u pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití TEPO u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu, SPC odporúča používanie účinnej antikoncepcie. Dojčenie sa musí počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke prerušiť [11].

Autori

Mgr. Katarína Gáliková

Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: KG je prvou autorkou hodnotenia; MJ je druhým autorom hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci:

Odborník A:



Pacientske organizácie: -

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

Gáliková K., Juračka M. : Liečivo tepotinib (Tepmetko) v monoterapii dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s METex14 skipping mutáciou po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL159; 2025; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunethta.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] Colotková K., Grajcarová L.: Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na subkutánne podanie v monoterapii na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvancii, v 1. línii metastatického a v 2. a vyššej línii lokálne pokročilého a metastatického klinického štádia. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL116B; 2025; Bratislava: NIHO.
- [2] 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.
- [3] Reale et al., MET exon 14 skipping mutations in non-small-cell lung cancer: real-world data from the Italian biomarker ATLAS database, ESMO Open, Volume 9, Issue 9, 103680. Dostupné 05/2025 na: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01449-2/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01449-2/fulltext)
- [4] Ganti AK, Klein AB, Cotala 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/>
- [5] 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)
- [6] 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-nscl-treatment-recommendations2>
- [7] 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>
- [8] Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... & Reck, M. (2023). Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(4), 339-357.
- [9] Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... & Reck, M. (2023). Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(4), 358-376.
- [10] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Tepmetko a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35738– typ A1N – Tepmetko (tepotinib). Dostupné 03/2025 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35738> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [11] SPC lieku Tepmetko; dostupné 03/2025 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_sk.pdf
- [12] EMA; Tepmetko – tepotinib; dostupné 03/2025 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepmetko#authorisation-details>
- [13] Orphanet; Tepmetko – tepotinib; dostupné 03/2025 na: <https://www.orpha.net/en/drug/substance/463560?name=tepmetko>
- [14] MZ SR, ZKL; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [15] Varga V., Kráľovič N.: Liečivo kapmatinib (Tabrecta) na liečbu dospelých pacientov s NSCLC po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL115; 2025; Bratislava: NIHO.
- [16] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol. 2000 Jun 12;18(12):2354–62.
- [17] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):723–33.
- [18] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.

[19] Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Aug 23;384(9944):665–73.

[20] ClinicalTrials, štúdia VISION; dostupné 06/2025 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992?term=VISION&intr=tepotinib&rank=1>

[21] NICE; Final appraisal document; Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations; dostupné 04/2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/documents/final-appraisal-determination-document>

[22] Aggarwal, H., Ndirangu, K., Winfree, K. B., Muehlenbein, C. E., Zhu, E., Tongbram, V., & Thom, H. (2023). A network meta-analysis of immunotherapy-based treatments for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. <https://doi.org/DOI>

[23] Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhash, K., Syrigos, K. N., Goksel, T., ... & Pérol, M. (2014). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 384(9944), 665-673.

[24] Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations; Final appraisal determination committee papers; dostupné 05/2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11072080478>

[25] Unilabs – cenník vyšetrení; dostupné 06/2025 na : <https://www.unilabs.sk/genetika/cennik-vysetreni>

[26] Česká onkologická společnost (ed.). *Modrá kniha České onkologické společnosti*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018. ISBN 978-80-86793-44-3.

[27] CADTH; Reimbursement Recommendation Tepotinib (Tepmetko); dostupné 04/2025 na: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0255%20Tepmetko%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tepotinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 22.04.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 21.05.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti TEPO voči ATZ a zapracovať výsledky tohto porovnania do FEM. Na základe nízkej validity pôvodne predloženého dôkazu požadujeme od DR, aby predložil porovnanie TEPO voči ATZ v monoterapii samostatne s čo najpodobnejšou možnou populáciou. V súlade s postupom zvoleným agentúrou NICE považujeme za potencionálne relevantné aj porovnanie, v ktorom by rameno komparátora pochádzalo z randomizovanej klinickej štúdie s populáciou bez špecifickej mutácie.	DR nepredložil klinický dôkaz o bezpečnosti a účinnosti TEPO voči ATZ v monoterapii. DR ďalej trvá na pôvodne predloženom dôkaze, ktorý porovnáva TEPO voči mixu imunoterapií v monoterapii. DR adekvátnosť pôvodne predloženého dôkazu podporuje predložením výsledkov z NMA a RWE o porovnateľnej účinnosti ATZ, pembrolizumabu a nivolumabu. DR tiež argumentuje nedostupnosťou porovnania s ATZ v populácii wild - type/populácii so skipping METex14 mutáciou z dôvodu limitovaného množstva údajov pre ATZ.	Odpoveď akceptujeme, hoci akceptovanie prínosu na základe DR predloženého dôkazu je zdrojom významnej neistoty, ktorú diskutujeme v časti 5.3.
Doplniť výsledky nepriamych porovnaní TEPO voči DOCE a ATZ pre ukazovatele OS a PFS vyjadrené pomocou vzájomného vhodného štatistického vzťahu, napr. pomocou hodnoty HR. V predložených nepriamych porovnaníach sú prezentované výsledky TEPO a komparátorov samostatne, reportované iba ako mediány OS/PFS v jednotlivých ramenách – t. j. bez vzájomného štatistického vzťahu (napr. HR), ktorý by vyjadroval rozdiel medzi ramenami. Z tohto dôvodu nie je možné jednoznačne vyvodiť závery o prínose z jednotlivých porovnaní, vrátane štatistickej významnosti.	DR v odpovedi argumentuje, že samostatné modelovanie kriviek OS pre každú liečbu je metodologicky správne. Aplikovanie HR v modelovaní je podľa DR nevhodné z dôvodu nepreukázania proporcionality rizík. DR sa odvoláva aj na dokument NICE DSU Technical Support Document 21(TSD 21) [28]. DR odpovedi uvádza aj NIHO požadované hodnoty HR pre ukazovatele OS aj PFS pre porovnanie voči ATZ aj DOCE.	Odpoveď akceptujeme. Pre kontext však uvádzame, že predmetom požadovaného doplnenia bolo len samotné predloženie HR hodnôt pre účely ľahšej interpretácie výsledkov klinickej účinnosti a ich následné reportovanie v hodnotení (viď časti 4.2.

²⁸ NICE Decision Support Unit. Technical Support Document 21: Flexible methods for survival analysis. November 2020. Dostupné na: https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD21-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf www.sheffield.ac.uk+2www.sheffield.ac.uk+2www.sheffield.ac.uk+2