

Atezolizumab (TECENTRIQ) na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 26645; ATC skupina: L01FF05; ŠÚKL kód: 5268C).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 12.2.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár; Daniel Kozák, M.Sc.

Tím projektu: Mgr. Filip Tomek

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo atezolizumab (TECENTRIQ) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 05.10.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 06.10.2022), t.j. termín 12.02.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Tecentriq aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Tecentriq je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Tecentriq zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 12.2.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26645>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Tecentriq. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Zhubný nádor pľúc je najčastejšie diagnostikovanou malignitou mužov vo väčšine krajín sveta a u žien je celosvetovo štvrtou najčastejšie diagnostikovanou malignitou. Príčinou väčšiny prípadov ochorenia je fajčenie. Zhubné nádory pľúc boli v roku 2019 najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia mužov a druhou najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia žien na Slovensku.

Rakovina pľúc zvyčajne vzniká z buniek pľúcneho tkaniva lemujúceho priedušky, priedušničky a alveoly, ktoré rastú nekontrolovane a vytvárajú nádor. Najčastejším primárnym zhubným nádorom pľúc je bronchogénny karcinóm (95% všetkých primárnych nádorov pľúc). Nemalobunkové karcinómy pľúc (z angl. non small cell lung carcinoma, NSCLC) tvoria až 85% všetkých karcinómov pľúc. Z dôvodu určenia vhodnej liečby je dôležité NSCLC bližšie charakterizovať na molekulovej úrovni - zistenie nadmernej expresie receptora faktora rastu epidermy (z angl. epidermal growth factor receptor, EGFR), mutácie génu anaplastickej lymfómovej kinázy (z angl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK) či úrovne expresie ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1). Prežívanie je závislé od štádia ochorenia, 5 a viac rokov sa dožíva 8-26 % pacientov. Často je ochorenia zachytené až v metastatickom štádiu, keď nie je možné operáciou kompletne odstrániť nádor a ochorenie nie je vyliečiteľné. Liečba v metastatickom štádiu je najmä systémová a zameriava sa na predĺženie prežívania a zvýšenie kvality života pacientov.

Liečivo atezolizumab (liek TECENTRIQ) je určené ako monoterapia prvej línie pre dospelých pacientov s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % nádorových buniek alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK. Liek Tecentriq bol registrovaný v krajinách Európskej únie 20.9.2017 (marketing authorisation). EMA¹ odporučila rozšírenie registrácie lieku Tecentriq pre liečbu prvej línie metastatického NSCLC v krajinách Európskej únie 25.3.2021 (pozitívne odporúčanie Výboru pre lieky na humánne použitie). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Tecentriq con inf 1x20 ml/1200 mg do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.9.2022. Balenie obsahuje infúzny koncentrát na intravenózne použitie.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo atezolizumab (liek TECENTRIQ) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte liečby prvej línie v patientskej populácii dospelých pacientov s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % nádorových buniek alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu a závažné nežiaduce účinky?
2. Spĺňa liečivo atezolizumab (liek TECENTRIQ) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva atezolizumab (liek TECENTRIQ)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí s metastatickým NSCLC. • MKCH-10²: C34.- • MeSH³: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek alebo \geq 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % nádorových buniek alebo \geq 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. • Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: „ONK“
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti PD-L1, vytvorená technológiou rekombinantnej DNA a upravená technológiou génového inžinierstva. Atezolizumab má uvoľňovať PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede, vrátane reaktívacie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky. • Atezolizumab sa podáva vo forme intravenózneho infúzie 1200 mg každé tri týždne. Dĺžka podávania je podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) pokiaľ nedôjde k progresii ochorenia alebo k vzniku nevládnuteľnej toxicity. • Dĺžka hradenej liečby je podľa návrhu indikačného obmedzenia (IO) do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity. • MeSH: atezolizumab
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. • Pemetrexed+cisplatin Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Cisplatin je anorganická látka, inhibuje syntézu DNA. • Gemcitabín+cisplatin Gemcitabín je antimetabolitom pyrimidínu, inhibuje syntézu DNA. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia komparátora na Slovensku bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: pembrolizumab, Pemetrexed, Cisplatin, Gemcitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EuroQoL EQ-5D-3L⁴ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne, patientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵ a NCCN⁶
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

⁶ [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network.

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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