

Liečivo osimertinib (Tagrisso) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 27278; ATC skupina: L01EB04; ŠÚKL kód: 8020B).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 18.04.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD.

* 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. 9, 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 osimertinib (Tagrisso) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 9.12.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 10.12.2022), t.j. termín 18.04.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Tagrisso aktuálne **je** na Slovensku štandardne preplácaný v 1 indikácii. Liek Tagrisso je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Tagrisso v predmetnej indikácii zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 18.04.2023** (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/Requests>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Tagrisso. 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:

Karcinóm pľúc (KP) celosvetovo patrí k najčastejším nádorovým ochoreniam. Pľúcne zhubné nádory zvyčajne vznikajú v bunkách, ktoré lemujú priedušky a časti pľúc, ako sú priedušničky alebo alveoly.

Existujú dva hlavné typy primárnej rakoviny pľúc - malobunkový karcinóm pľúc (SCLC) a nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC). V druhom prípade ide o častejší typ rakoviny pľúc, ktorý zodpovedá približne 80-85 % pľúcnych karcinómov. Približne 40 % všetkých KP tvorí podtyp NSCLC – adenokarcinóm. Tie vznikajú v bunkách produkujúcich hlien, ktoré lemujú dýchacie cesty. U pacientov s ochorením NSCLC môžu byť prítomné rôzne onkogénne aktivujúce mutácie, v najväčšej miere na géne kódujúcom receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR). EGFR je proteín nachádzajúci sa na povrchu buniek a za normálnych podmienok pozitívne ovplyvňuje ich rast. V prípade, že sa v ňom nachádza mutácia, môže spôsobiť nekontrolovateľný rast buniek a následne šírenie rakoviny. Medzi klasické EGFR mutácie patria delécie na exóne 19 alebo bodová substitúcia L858R na exóne 21 chromozómu 7.

Okrem kašľa objavujúceho sa na začiatku rakoviny pľúc, je väčšina pacientov s KP v počiatočnom štádiu asymptomatická. Postupne sa však zvyknú u pacientov objaviť ďalšie vážnejšie príznaky, nepr. opakované infekcie v oblasti hrudníka, sťažené dýchanie, chrčanie, vykašliavanie krvi, strata hmotnosti alebo celková únava. U ľudí s lokalizovaným NSCLC, čo znamená, že rakovina sa nerozšírila mimo pľúc, je celková 5-ročná miera prežitia 63 %. S neskorším časom diagnostikovania ochorenia sa miera prežitia výrazne znižuje.

Osimertinib je liečivo patriace medzi tyrozín-kinázové inhibítory (TKI) 3. generácie, ktoré sa majú špecificky zameriavať na rakovinové bunky s mutáciami a spomaľovať ich rast a šírenie. EMA¹ schválila použitie lieku Tagrisso v krajinách EÚ pre túto indikáciu v 04/2021. Držiteľ registrácie (DR) podal žiadosť o zaradenie lieku Tagrisso do slovenského Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) dňa 9.12.2022 a žiada o kategorizáciu balenia o veľkosti 30x80mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. DR žiada o hradenie osimertinibu v monoterapii.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo osimertinib (liek Tagrisso) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s NSCLC po úplnej resekcii nádoru účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splní liečivo osimertinib (liek Tagrisso) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva osimertinib (liek Tagrisso)?

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"> • Pacienti s NSCLC po úplnej resekcii nádoru • MKCH-10²: C34 • MeSH³: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s NSCLC v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru a adjuvantnej chemoterapii, ak je indikovaná, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 EGFR a/alebo substitučná mutácia exónu 21. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s NSCLC v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru a adjuvantnej chemoterapii, ak je indikovaná, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 EGFR a/alebo substitučná mutácia exónu 21. • Liečba je hradená po dobu 3 rokov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: ONK.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib (OSI) je tyrozín-kinázový inhibítor 3. generácie, má špecificky rozpoznať a viazať sa na mutované EGFR a tým inhibovať šírenie rakoviny • Osimertinib sa užíva 1x denne perorálne v dávke 80 mg (jedna tableta) počas celého trvania liečby • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii <p>MeSH: osimertinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadna liečba/aktívny monitoring (AM) • V požadovanej indikácii pre cieľovú populáciu nie je v klinickej praxi dostupná žiadna liečba. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
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"> • DFS (disease free survival; prežívanie bez ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez dotazník Short Form-36 (SF-36) <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

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

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

	<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, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁴-ESMO a odporúčania UpToDate
- 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, SÚKL⁵)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸, HAS⁹, ZIN¹⁰)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu 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)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁴ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁶ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁷ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁸ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁰ [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.