

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

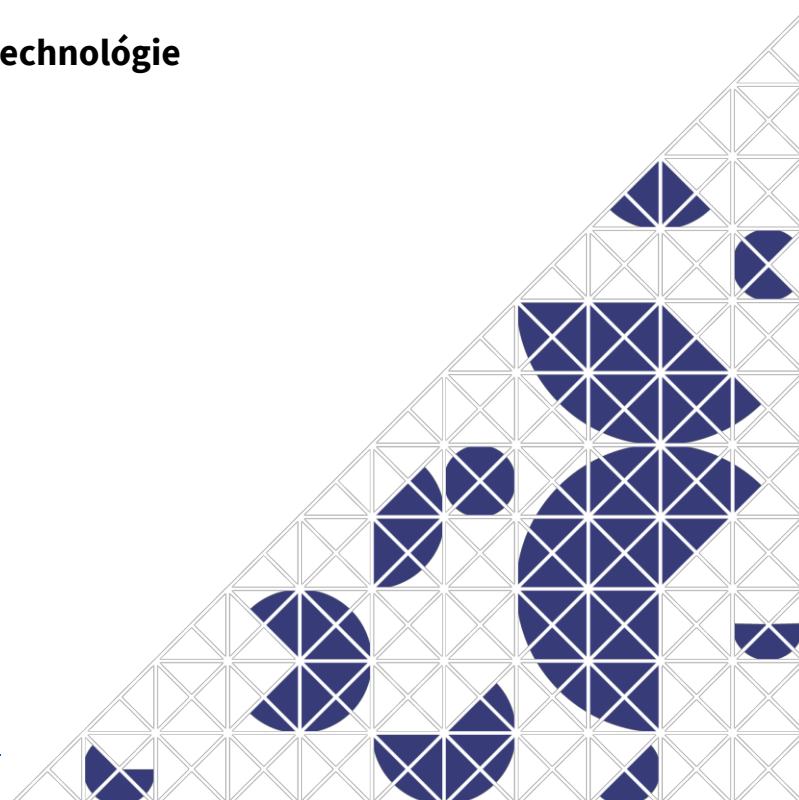
Číslo žiadosti:
27278

ATC skupina:
L01EB04

ŠÚKL kód:
8020B

Publikované dňa:
22.06.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 35A/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie.....	12
3. Úvod.....	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax.....	14
3.2. Opis a vlastnosti technológie.....	18
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	21
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu.....	21
4.2. Klinická účinnosť.....	21
4.3. Bezpečnosť.....	24
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	27
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	27
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	27
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	43
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	48
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	48
6.2. Základný scenár predložený DR	48
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	51
7.1. Etická analýza.....	51
7.2. Organizačné aspekty.....	52
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	52
7.4. Právne aspekty.....	53
8. Zdroje.....	55
9. Apendix	57
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	57
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	60

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Kritériá pre jednotlivé štádiá NSCLC.....	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	22
Tabuľka 4: Rozdelenie pacientov v štúdiu ADAURA.....	23
Tabuľka 5: Výsledky ukazovateľa DFS v podskupinách celkovej populácie štúdie ADAURA	23
Tabuľka 6: Súhrn zdrojov dát prechodových pravdepodobností	28
Tabuľka 7: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP1 (DF → LRR).....	31
Tabuľka 8: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP2 (DF → DM1).....	32
Tabuľka 9: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP4 (LRR → DM1).....	34
Tabuľka 10: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP6 (DM1 → DM2)	35
Tabuľka 11: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP7 (DM1 → Smrť)	37
Tabuľka 12: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP8 (DM2 → Smrť)	38

Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	40
Tabuľka 14: Porovnanie výsledných nákladov na manažment ochorenia	43
Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR	44
Tabuľka 16: Výsledok ekonomického modelu podľa NIHO	46
Tabuľka 17: Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu s OSI v predkladanej indikácii.....	49
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	49
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	49
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	50
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	50
Tabuľka 22: Výzva č. 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.	60
Tabuľka 23: Žiadosť o súčinnosť č. 1 prostredníctvom e-mailu	60
Tabuľka 24: Žiadosť o súčinnosť č. 2 prostredníctvom e-mailu	60

Obrázky

Obrázok 1: Štruktúra použitého modelu	28
Obrázok 2: Celkové prežívanie (OS) pacientov v ramenách OSI a PLA	30
Obrázok 3: Extrapolácie pre TP1 (DF → LRR)	32
Obrázok 4: Extrapolácie pre TP2 (DF → DM1)	33
Obrázok 5: Extrapolácie pre TP4 (LRR → DM1)	34
Obrázok 6: Extrapolácie pre TP6 (DM1 → DM2)	35
Obrázok 7: Nevhodný fit parametrizácií ku K-M dátam v prípade TP6 vo FE modeli podľa scenára DR	36
Obrázok 8: Správny fit parametrizácií ku K-M dátam v prípade TP6 vo FE modeli podľa scenára NIHO	36
Obrázok 9: Extrapolácie pre TP7 (DM1 → Smrť)	38
Obrázok 10: Extrapolácie pre TP8 (DM2 → Smrť)	39

Použité skratky

AE	Nežiadúce účinky (z angl. adverse events)
AIC	Akaike informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
ALK	Gén anaplastickej lymfómovej kinázy
AM	Aktívny monitoring/žiadna liečba
BIC	Bayesovo informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
BRAF	Proto-onkogén B-RAF
CI	Interval spoľahlivosti
CNS	Centrálne nervová sústava
CT	Počítačová tomografia
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DFS	Prežívanie bez ochorenia (z angl. Disease-free survival)
DF	Bez ochorenia (z angl. disease free)
DM	Vzdialené metastázy (z angl. distant metastases)
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Výkonnostný stav
EGFR	Receptor epidermálneho rastového faktora
EMA	Európska lieková agentúra
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu
Ex19Del	Mutácia (konkr. Delécia) v exóne 19
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HER2	2. Receptor ľudského epidermálneho rastového faktora

HR	Pomer rizík (z angl. Hazard ratio)
HRQoL	Z angl. Health related quality of life
ChT	Chemoterapia
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a klinických dôsledkov (z angl. incremental cost-utility ratio)
KP	Karcinóm pľúc
KRAS p.G12C	Z angl. Mutation p.g12c in Kirsten rat sarcoma viral oncogene
L858R	Mutácia na exóne 21
LRR	Lokálna/regionálna recidíva (z angl. local/regional recurrence)
M	Prítomnosť metastáz
MCS	Z angl. Mental component summary
MET	Proto-onkogén
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MRI	Magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N	Kategorizácia podľa rozšírenia k lymfatickým uzlinám
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Non-small cell lung cancer)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
OSI	Osimertinib
PCS	Z angl. Physical component summary
PET-CT	Pozitronová emisná tomografia
PLA	Placebo
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie
RET	Proto-onkogén (z angl. Rearranged during transfection)
ROS1	Proto-onkogén
RT	Rádioterapia
RT-PCR	Real-time polymerázová reťazová reakcia
SABR	Stereotaktická ablačná rádioterapia
SCC	Skvamocelulárny karcinóm
SCLC	Malobunkový karcinóm pľúc
SF-36	Dotazník na evaluáciu HRQoL (z angl. Short form-36)
SÚKL	Státni ústav na kontrolu liečiv
T	Kategorizácia podľa veľkosti tumoru
T790M	Mutácia na exóne 20
TKI	Tyrozín kinázové inhibítory
TP	Prechodová pravdepodobnosť (z angl. transition probability)
TTD	Čas do zhoršenia (z angl. Time to deterioration)
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
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 kategorizovanie lieku Tagrisso** v indikácii adjuvantnej liečby u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), **pokiaľ** nebude dostatočne adresovaná neistota plynúca z farmako-ekonomického modelovania, kde prínos v celkovom prežívaní je postavený na surogátnom ukazovateli. Verejná výška úhrady 4 728 eur za balenie spĺňa pri uvedenom spôsobe modelovania kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- **Taktiež odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**
 - „Liečba je hrazená pre pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa stupnice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).“

Odôvodnenie

- Karcinóm pľúc (KP) celosvetovo patrí k najčastejším nádorovým ochoreniam. Plúcne zhubné nádory zvyčajne vznikajú v bunkách, ktoré lemujú priedušky a časti pľúc, ako sú priedušničky alebo alveoly. V prípade NSCLC ide o častejší typ rakoviny pľúc, ktorý zodpovedá približne 80-85 % pľúcnych karcinómov. Najväčším rizikovým faktorom KP je aktívne, ale aj pasívne fajčenie, vystavenie organizmu škodlivým látkam ako radón, arzén alebo azbest. V neposlednom rade môže byť rizikovým faktorom vzniku KP aj genetická predispozícia. Medzi najčastejšie symptómy KP patrí kašeľ, v neskorších fázach môžu pribúdať infekcie v oblasti hrudníka, chrčanie, vykašliavanie krvi, zachrípnutie či strata hmotnosti. U ľudí s lokalizovaným NSCLC je celková 5-ročná miera prežitia 63 %. S neskorším časom diagnostikovania ochorenia sa miera prežitia výrazne znižuje.
- **Užívanie osimertinibu (OSI) v adjuvantnej liečbe úplne resekovaného NSCLC preukázalo podľa najnovších dát štúdie ADAURA (2022) v ukazovateli prežívanie bez ochorenia (DFS) výrazný štatisticky signifikantný prínos. Výsledky v celkovom prežívaní (OS) sú podľa dát dodaných držiteľom registrácie (DR) stále nezrelé.**
 - DR odvodzuje prínos OS prostredníctvom surogátneho ukazovateľa DFS, čo je spojené s výraznou neistotou.
 - V populácii IB-IIIA, pre ktorú navrhuje DR úhradu, predstavoval pomer rizík (HR) v ukazovateli DFS 0,27; 95 % CI 0,21 – 0,34. Po 48 mesiacoch bolo bez ochorenia 73 % pacientov (OSI) a 38 % pacientov v ramene placebo (PLA).
 - Z výsledkov analýzy kvality života vyplýva, že medzi intervenciou a komparátorom nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel.
 - Z analýz nežiaducich účinkov vyplýva ich mierne vyšší počet v ramene s OSI. Nežiaduce účinky ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 23 % pacientov v ramene s OSI a u 14 % pacientov v ramene PLA.
- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečiva OSI sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko štúdia ADAURA skúmala vplyv liečby OSI iba u pacientov vo výkonnostných stavoch ECOG 0-1, nebolo možné hodnotiť klinický prínos liečby OSI pre populáciu pacientov vo výkonnostných stavoch ECOG 2 a vyššie.
- **Tagrisso pri výške úhrady 4 728 eur za balenie pri použitom spôsobe modelovania, kedy sa prínos v OS modeluje na základe DFS, spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo liečivo OSI ICUR voči PLA vo výške 49,9-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré si vyžadovali úpravy nastavenia modelu, aby bol model klinicky vierohodnejší. **V NIHO nastavení dosahuje OSI ICUR voči PLA vo výške 44,5-tisíc eur / QALY.** OSI dosahuje klinický prínos voči komparátoru PLA (+ ■ QALY).

Je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu modelovania celkového prežitia (OS) na základe surogátneho ukazovateľa prežitia bez ochorenia (DFS), keďže

v čase zberu dát (DCO) 2020 dáta celkového prežívania boli nezrelé. Nové dáta publikované v 06/2023 naznačujú menší prínos OS ako DFS, podľa ktorého je OS v modeli odvodzované. Podobne predstavuje neistotu aj analýza 5-ročného prežívania projektovaná v modeli, v ktorom sa prínos OSI voči publikovaným dátam z 06/2023 zdá byť nadhodnotený. Nakoľko nové dáta o prínose v OS boli zverejnené tesne pred uplynutím lehoty na vydanie hodnotenia NIHO, nebolo možné ich zapracovať.

- **NIHO považuje za nutné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti adresovať v zmluve o podmienkach úhrady lieku Tagrisso neistotu plynúcu z použitého spôsobu modelovania.** Za primeraný spôsob adresovania rizika NIHO považuje najmä prehodenie nákladovej efektívnosti lieku Tagrisso na základe farmako-ekonomického modelovania postaveného na dozretých dátach o OS a dohodnutie spätnej platby v prípade, ak nové výsledky nepotvrdia splnenie nákladovej efektívnosti.
- **Pri požadovanej výške úhrady odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■ mil. eur,** čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Tagrisso.

Poznámka

- NIHO v hodnotení nezpracovalo najnovšie výsledky o ukazovateli OS (z 06/2023), nakoľko boli publikované tesne pred uplynutím lehoty na hodnotenie NIHO. Formulácie v texte, ktoré referujú k najnovším dátam sa vzťahujú na staršie výsledky.
- NIHO v 06/2023 zmenilo prístup k formulácií odporúčaní pri liekoch v adjuvantnom settingu na základe komunikácie s odborníkmi so Slovenskej onkologickej spoločnosti. Odborníci poukázali na opakované prípady nepreukázaného prínosu v celkovom prežívaní niektorých adjuvantných liečob. NIHO na základe týchto upozornení požaduje dodatočne adresovať neistotu, pokiaľ je výsledok farmako-ekonomického modelovania postavený výlučne na surogátnych ukazovateľoch.
- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.11.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	10.12.2022 (deň nasledujúci po dni doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	21.3.2023
Prerušenie konania č. 1	22.03.2023 – 31.03.2023 (21.3.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 31.03.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	07.04.2023 – 05.05.2023 (06.04.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 05.05.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	18.05.2023 – 16.06.2023 (17.05.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 16.06.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	22.06.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	126 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť osimertinibu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa osimertinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva osimertinib?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s NSCLC po úplnej resekcii nádoru • MKCH-10¹: C34 • MeSH²: 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 • OSI 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 boli 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)

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Nádory (C00-D48).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<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 boli prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</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> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE³, SÚKL⁴).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie z hodnotenia NICE - EGFR Positive UK; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej

³ National Institute for Health and Care Excellence

⁴ Státní útvar na kontrolu léčiv

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 20.3.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 22.3.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VV) a kontrolované ďalšími dvoma (MP a LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 21.3.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (21.3.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti, hlavného odborníka MZ SR pre klinickú onkológiu a tiež dvoch ďalších odborníkov v oblasti klinickej onkológie a pneumológie. Do hodnotenia sa zapojil jeden z odborníkov na klinickú onkológiu.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 15.3.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociáciu na ochranu práv pacienta a Ligu proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z nich. Z toho dôvodu sme ako patientsky vstup použili vyjadrenie sa patientskej organizácie EGFR Positive UK z hodnotenia NICE v rovnakej indikácii (a s rovnakou intervenciou) aká je predmetom tohto hodnotenia.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia 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. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1,2,3,4]

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:

- Nematobunkový karcinóm pľúc (NSCLC): ide o častejší typ rakoviny pľúc, ktorý zodpovedá približne 80-85 % pľúcnych karcinómov [5].
- Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC): tento typ získal názov podľa vzhľadu malých buniek pri vyšetrení v mikroskopickom obraze (veľkosť definovaná ako 2-3-násobok priemeru lymfocyty). Klinicky sa vyznačuje rýchlym časom zdvojenia a skorým vývojom metastáz [6,7].

NSCLC má tri hlavné histologické podtypy:

- Adenokarcinóm – tvorí približne 40 % všetkých KP. Vznikajú v bunkách produkujúcich hlien, ktoré lemujú dýchacie cesty.
- Skvamocelulárny karcinóm (SCC) – tvorí približne 25-30 % všetkých KP. Vzniká v skvamózných (dlaždicových) bunkách, čo sú ploché bunky, ktoré tvoria najvrchnejšiu vrstvu výstelky (epitelu) mnohých orgánov ľudského tela. SCC pľúc sa často vyskytuje v centrálnej časti pľúc alebo v hlavných dýchacích cestách, ako napr. v prieduškách. Nazýva sa a aj epidermoidný karcinóm a zvyčajne je spôsobený fajčením.
- Veľkobunkový (nediferencovaný) karcinóm – tvorí približne 10-15 % všetkých KP. Je to druh rakoviny pľúc, ktorý môže mať pôvod v rôznych typoch veľkých buniek.

Mutácie

U pacientov s ochorením NSCLC môžu byť prítomné rôzne onkogénne aktivujúce mutácie: 10 % – 30 % pacientov s NSCLC vykazuje mutácie génu EGFR (gén receptora epidermálneho rastového faktora), 1 % – 2 % má mutácie v géne RET (z angl. rearranged during transfection – proto-onkogén), 5 % má mutáciu v MET (proto-onkogén MET), 5 % – 6 % má preskupenie ALK (gén anaplastickej lymfómovej kinázy), 2 % – 4 % má mutáciu HER2 (2. receptor ľudského epidermálneho rastového faktora), 4 % má mutáciu BRAF (proto-onkogén B-RAF), 1 %–2 % má preskupenia ROS1 (proto-onkogén ROS1), 13 % má mutáciu KRAS p.G12C (z angl. mutation p.G12C in Kirsten rat sarcoma viral oncogene) a 1% má génové fúzie NTRK (neutrofické tyrozín receptor kinázy).

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 spôsobovať nekontrolovateľný rast buniek a následne šírenie rakoviny. Mutácie EGFR sa vyskytujú vo veľkej väčšine pri adenokarcinómoch, častejšie u žien, nefajčiarov, pri nádoroch s lepidickým rastom (pozdĺžna proliferácia rakovinových buniek po povrchu alveolárnych stien).

Vyskytujú sa aj pri ostatných non-skvamocelulárnych typoch NSCLC, výskyt pri skvamocelulárnom je asi 2 – 3 %, častejšie u nefajčiarov a ázijských pacientov. Mutácie majú formu krátkych delécií (najmä na exóne 19 – Ex19Del), bodových substitúcií nukleotidov (napr. L858R na exóne 21 alebo T790M na exóne 20), inzercii či zriedkavo duplikácií. Výskyt viac než jednej mutácie v rôznych exónoch sa označuje ako komplexné mutácie. EGFR mutácie rozdeľujeme na klasické (bežné, typické) a menej časté (zriedkavé, atypické).

Medzi klasické EGFR mutácie patria delécie na exóne 19 alebo bodová substitúcia L858R na exóne 21 chromozómu 7. Delécií na exóne 19 je asi 30 druhov, tvoria asi 45 – 62 % zo všetkých mutácií. Najčastejšia je delE746-A750. Bodová mutácia L858R na exóne 21 má len o trochu nižší výskyt, 33 – 44 %. Ostatné EGFR mutácie sú označované výrazmi ako atypické či zriedkavé alebo menej časté, ktoré sa môžu deliť na zriedkavé bodové (a iné) mutácie, de novo T790M a skupinu inzercii na exóne 20. Obvykle je T790M v klinickej praxi zachytená v pozícii *de novo* len v pár percentách. Typicky sa však vyskytuje pri vzniku rezistencie na tyrozín kinázové inhibítory (TKI) 1. a 2. generácie, kedy je zodpovedná za rezistenciu na tieto lieky v 50 – 70 % prípadov (pre podrobnejšiu definíciu TKI viď 3.2.1).

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1,8]

Najväčším rizikovým faktorom KP je aktívne, ale aj pasívne fajčenie. Podľa American Cancer Society až 80 % úmrtí na KP je spôsobených dlhodobým fajčením. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí inhalovanie väčšieho množstva radónu, čo je v prírode sa vyskytujúci rádioaktívny plyn. Riziko vzniká najmä u ľudí pracujúcich v baniach, ale tiež možným nahromadením radónu z pôdy, hornín alebo stavebných materiálov v priestoroch domov a pivníc. Ďalšími rizikovými faktormi býva vystavenie azbestu a arzenu ku ktorému dochádza najmä v prostredí starších obytných budov a znečisťujúce látky pre domácnosť a životné prostredie, napr. spaľovanie uhlia. V neposlednom rade môže byť rizikovým faktorom vzniku KP aj genetická predispozícia.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [1,9]

Okrem symptómu kašľa objavujúceho sa na začiatku KP, je väčšina pacientov s KP v počiatočnom štádiu asymptomatická. Postupne sa však zvyknú u pacientov objaviť ďalšie príznaky, ktoré môžu nasvedčovať rozvíjajúci sa KP, medzi ktoré patria opakované infekcie v oblasti hrudníka, sťažené dýchanie, chrčanie, vykašliavanie krvi, zachrípnutie alebo zhrubnutie hlasu, 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.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1,3,10]

Z dôvodu vyššie spomínanej prevahy asymptomatickej formy ochorenia je veľmi dôležitá včasná diagnostika a liečba. Práve rozvoj technológií v diagnostike by mohol zachrániť veľkú časť pacientov a predĺžiť im život. Diagnostické metódy zahŕňajú najmä zobrazovacie vyšetrenia, biopsiu a biomarkerový test.

Pre pacientov s NSCLC ktorí sú asymptomatickí môže dôjsť k diagnostike ochorenia najčastejšie RTG vyšetrením hrudníka alebo CT vyšetrením vykonaným z iného dôvodu, napr. pri kontrole problémov so srdcom. Po vyhodnotení vážnosti situácie môže lekár indikovať dodatočné zobrazovacie vyšetrenia, napr. pozitronovú emisnú tomografiu (PET-CT) alebo magnetickú rezonanciu (MRI) za účelom posúdenia lokalizácie a rozsahu nádoru. Diagnózu NSCLC potvrdí biopsia (bronchoskopia, biopsia počas CT vyšetrenia, endobronchiálna ultrazvukom navigovaná biopsia, mediastinoskopia).

Z dôvodu možnej prítomnosti rôznych typov mutácií sú na špecifickejšiu diagnostiku typu NSCLC používané molekulárno-genetické metódy. Najrozšírenejšie sú kvantitatívne alelovo-špecifické metódy real-time polymerázovej reťazovej reakcie (RT-PCR). Ide o automatizované systémy s komerčne dostupnými diagnostickými súpravami. Diagnostiku je možné robiť z tkaniva alebo plazmy.

Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO) by mala testovacia metodika adekvátne pokrývať mutácie v exónoch 18-21, vrátane tých, ktoré sú spojené s rezistenciou voči niektorým terapiám. V prípade

obmedzených zdrojov, príp. materiálu by sa malo zamerať aspoň na najbežnejšie aktivačné mutácie (delécia exónu 19, bodová mutácia exónu 21 L858R). Rovnako by mali byť overené možné mutácie v ALK, ROS1, NTRK, MET, RET, KRAS a HER2 (bud' pomocou metódy FISH alebo next-gen sekvenovania) [11].

Staging pacientov

Klasifikácia ochorenia NSCLC je zložitý proces, keďže dôležitú úlohu môže zohrávať viacero faktorov a kritérií. Základné štádiá uvádzame v komplexnej tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Podľa odborníka A býva ochorenie diagnostikované biopsiou:

- Pneumológom bronchoskopicky
- Rádiodiagnostikom na CT transtorakálnou punkciou
- Chirurgicky pri operácii

Tabuľka 2: Kritériá pre jednotlivé štádiá NSCLC

Štádium ⁵	Kritériá	
IA (T1-N0-M0)	Nádor menší ako 3 cm, iba v pľúcach, bez postihnutia lymfatických uzlín	Včasné štádium NSCLC
IB (T2a-N0-M0)	Nádor veľkosti 3-4 cm, iba v pľúcach, bez postihnutia lymfatických uzlín	
IIA (2b1-N0-M0)	Nádor veľkosti 4-5 cm, stále iba v pľúcach, bez postihnutia okolitých lymfatických uzlín	
IIB (T1/2-N1-M0 alebo T3-N0-M0)	Nádor menší ako 5 cm, zasahujúci blízke lymfatické uzliny, bez rozšírenia do iných častí tela, alebo Nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v tom istom laloku, bez postihnutia lymfatických uzlín s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo priľahlých častí pľúc, napríklad bránice	
IIIA (T1/2-N2-M0 alebo T3-N1-M0 alebo T4-N0/1-M0)	Nádor menší ako 5 cm, postihujúci lymfatické uzliny, bez rozšírenia do iných častí tela; alebo Nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v rovnakom laloku, zasahujúci lymfatické uzliny s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo priľahlých častí pľúc napríklad bránice; alebo Nádor väčší ako 7 cm zasahujúci okolité štruktúry pľúc, srdce, priedušnicu alebo pažerák, bez rozšírenia do iných častí tela, alebo viac ako jeden nádor v rôznych pľúcnych lalokoch. Nádor môže, ale nemusí zasahovať lymfatické uzliny	Lokálne pokročilé štádium NSCLC
IIIB (T1/2-N3-M0 alebo T3-N2-M0 alebo T4-N2-M0)	Nádor menší ako 5 cm rozšírený do vzdialenejších lymfatických uzlín, bez rozšírenia do iných častí tela; alebo Nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v rovnakom pľúcnom laloku, zasahujúci vzdialenejšie lymfatické uzliny s	

⁵ T – kategorizácia podľa veľkosti tumoru

N – kategorizácia podľa rozšírenia k lymfatickým uzlinám

M – prítomnosť metastáz (0-nepítomné, 1-prítomné)

	<p>možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo priľahlých častí pľúc, napríklad bránice; alebo</p> <p>Nádor väčší ako 7 cm zasahujúci vzdialenejšie štruktúry, ako napríklad srdce, priedušnicu alebo pažerák, bez zasahovania iných častí tela alebo prítomnosť viacerých nádorov v rôznych pľúcnych lalokoch, nádor postihuje vzdialené lymfatické uzliny</p>	
<p>IV (akýkoľvek T – akýkoľvek N – M1)</p>	<p>Nádor akejkoľvek veľkosti môže, ale nemusí zasahovať lymfatické uzliny. Je prítomný v obidvoch pľúcnych lalokoch, zasahuje iné vzdialenejšie štruktúry (napríklad pečeň, nadobličky, mozog, kosti) alebo vytvára tekutinu v oblasti pľúc alebo srdca, ktorá obsahuje nádorové bunky</p>	<p>Metastatické štádium</p>

Zdroj: [1]

Liečba pacienta (A0025) [9,11,12]

Medzinárodné odporúčania

Základom liečby potenciálne resekovateľného KP je chirurgické odstránenie tumoru. Pacientom, ktorí nie sú ochotní akceptovať riziká alebo sú vystavení veľmi vysokému riziku, by mala byť ponúknutá rádioterapia (RT), vo forme buď stereotaktickej ablačnej RT (SABR) alebo hypofrakcionovanej vysokodávkovej RT.

Po resekcii tumoru je podľa ESMO vhodné indikovať pooperačnú (adjuvantnú) chemoterapiu (ChT), napr. vo forme aspoň 3-4 cyklov po 300mg/m² cisplatinu u pacientov v II a III štádiu NSCLC, príp. štádiu IB ak primárny tumor má >4cm.

Po identifikácii typov mutácií v bunkách KP sa pristupuje k personalizovanej medicíne, nakoľko určité typy mutácií môžu byť rezistentné na niektoré typy TKI. Až doteraz však nebol známy žiaden potvrdený účinný spôsob personalizovanej cielenej terapie pre pacientov v nižšom ako štádiu IIIB, t.j. v adjuvantnej liečbe po resekcii. Nedávno však bolo FDA a EMA registrované liečivo osimertinib pre adjuvantnú liečbu po úplnej resekcii nádoru pri diagnostikovaní ochorenia NSCLC s mutáciami EGFR na exóne 19 a 21.

Štandardný postup na Slovensku [1,3]

Podľa vyjadrenia odborníka sa postupuje väčšinou v súlade ESMO, t.j. pokiaľ je možná resekcia (štádiá I-III), následne adjuvantná ChT, prípadne RT. U pacientov s neresekovateľným KP chemorádioterapia, príp. ChT a neskôr rádioterapia (u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať obe naraz).

Podľa odborníka A neexistujú národné štandardné postupy (ŠDTP) na liečbu predmetného ochorenia, ale keďže je SR členom EÚ, lekári sa riadia podľa postupov ESMO. Po absolvovaní adjuvantnej liečby predstavuje následnú liečbu observácia v kompletnej remisii.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001) [13,14]

Tyrozínkinázy (TK) prenášajú fosfátovú skupinu na špecifické aminokyseliny na substrátových enzýmoch, ktoré ďalej menia signálnu transdukciu vedúcu k následným pozitívnym zmenám v bunkovej biológii. Takáto signálna transdukcia spúštaná TK môže modifikovať bunkový rast, migráciu, diferenciáciu, apoptózu a smrť. Aktivácia alebo inhibícia (mutáciami alebo inými prostriedkami) génov TK, môže viesť k nesprávnej regulácii signálnych kaskád, čo môže mať za následok malignitu a iné patológie. Preto blokovanie týchto počiatkových signálov (zjednodušene „mutovaných TK“) prostredníctvom TKI má zabrániť aberantnému pôsobeniu mutovaných alebo dysfunkčných TK a tým pádom šíreniu rakoviny. Liečba TKI 1. gen. (gefitinib a erlotinib) je spojená s rozvojom rezistencie prostredníctvom aktivačných mutácií v géne EGFR. TKI 2. gen. (afatinib a dakomitinib) boli vyvinuté ako účinnejšie inhibítory.

Osimertinib (OSI)

TKI 3. generácie majú mať vyššiu afinitu ku génom s dokázanými EGFR mutáciami, ako k nemutovaným, a preto počas liečby nemajú interagovať s prirodzeným EGFR a nemajú ovplyvňovať normálnu aktivitu TK. Vývoj EGFR-TKI 3. generácie, ako je OSI, bol reakciou na vznik rezistencie nádorov po liečbe a toxické vedľajšie účinky (AE), ktoré ovplyvňujú kvalitu života pacienta.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [14]

Tagrisso bol registrovaný v EMA ako monoterapia v nasledovných indikáciách⁶:

- v 12/2015 pre dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickými NSCLC s EGFR mutáciami T790M
- v 04/2018 pre dospelých pacientov v prvej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s EGFR mutáciami
- v 04/2021 ako adjuvantná terapia pre dospelých pacientov v štádiu IB-IIIa NSCLC, ktorých tumor sa vyznačuje EGFR deléciami na exóne 19 alebo substitúciou na exóne 21 (L858R)

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre orálnu formu podania pomocou balení 40 mg a 80 mg OSI.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [15]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v adjuvantnej liečbe u pacientov 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.“

⁶ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Preskripčné obmedzenie: ONK.“

NIHO predpokladá, že DR v navrhovanej indikácii na viacerých miestach FER nepresne uvádza označenie exónu v prípade substitučnej mutácie EGFR. NIHO má za to, že sa týka exónu 21 a nie 81.

3.2.4. Komparátory (B0001) [15,16]

DR vo FER uvádza ako komparátor „žiadnu liečbu“, resp. aktívny monitoring z dôvodu, že v požadovanej indikácii pre cieľovú populáciu nie je v klinickej praxi dostupná žiadna liečba.

NIHO tento postup DR **akceptuje** a ako komparátor berie do úvahy placebo (PLA), resp. aktívny monitoring.

Režimy, ktoré NIHO nepovažuje za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **TKI 1. a 2. generácie (gefitinib, erlotinib, afatinib, dakomitinib)** podľa indikačných obmedzení Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) nespĺňajú podmienky indikácie predmetného hodnotenia. Spomínané liečivá sú určené pre populáciu s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciami EGFR, čo hodnotíme ako neskoršie štádium progresie ochorenia NSCLC. Predpokladáme, že tieto liečivá sú vhodné pre populáciu pacientov s lokálne pokročilým neoperovateľným (IIIB) alebo metastatickým (IV) NSCLC nevhodným na operáciu.
- **Adjuvantná chemoterapia (ChT)** podľa NIHO nepredstavuje pre OSI relevantný komparátor. OSI nebude v procese liečby nahrádzať ChT, keďže podľa navrhovanej indikácie liečba OSI bude nasledovať po podaní ChT, v prípade, že bude indikovaná.

Podľa odborníka A v predmetnej indikácii neexistujú pre hodnotené liečivo komparátory. Žiadna iná cielená liečba ako OSI sa v súčasnej klinickej praxi v adjuvancii nepoužíva.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za balenie lieku Tagrisso (filmom obalené tablety 30x1x80 mg na perorálne podanie – p.o.) vo výške 4 833,21 eur. Podľa aktuálneho ZKL (06/2023) však evidujeme úhradu 4 728,36 eur. Súčasná maximálna cena vo verejnej lekárni vychádzajúca z európskej referenčnej ceny je 5 663,41 eur a rozdiel medzi úhradou a maximálnou cenou predstavuje podľa aktuálneho ZKL teoretický doplatok pacienta 935,05 eur [17]. Podľa informácií, ktoré má NIHO k dispozícii, je tento doplatok v lekárni kompenzovaný a pacienti ho neplatia.

Žiadateľ v minulosti žiadal o kategorizáciu lieku Tagrisso (kód ATC: L01XE35).

- Dňa 6.9.2017 MZ SR rozhodlo o nezaradení lieku do ZKL v indikáciách:
 - u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou T790M
 - u pacientov, ktorí predtým dostali 2. alebo viacliniovú liečbu (vrátane ChT)
MZ SR rozhodlo, že liek nespĺňal kritériá zaradenia do ZKL z dôvodu, že DR nepredložil overiteľné zdroje o incidencii, prevalencii, prežívaní pacientov a zdroje výpočtu odhadovaného počtu pacientov (ID: 10724).
- Dňa 14.2.2020 MZ SR rozhodlo o nezaradení lieku do ZKL v indikácii:
 - u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou T790M
MZ SR rozhodlo, že liek nespĺňal kritériá zaradenia do ZKL, pretože nespĺňal kritériá nákladovej efektívnosti (ID: 17035).
- Dňa 15.4.2021 MZ SR rozhodlo o nezaradení lieku do ZKL v indikácii:
 - u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou T790M
MZ SR rozhodlo, že liek nespĺňal kritériá zaradenia do ZKL, pretože nespĺňal kritériá nákladovej efektívnosti (ID: 18944).
- Dňa 15.4.2022 MZ SR rozhodlo o podmienenom zaradení lieku do ZKL v indikácii
 - na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M s progresiou na predchádzajúcej liečbe EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi (ID: 21868).

Úhrada v Anglicku a v Českej Republike:

- NICE v 01/2022 vydal negatívne stanovisko na štandardnú úhradu a odporučil Tagrisso v predmetnej indikácii na úhradu v rámci Cancer Drug Fund. Konštatoval, že výsledky klinickej účinnosti známe zo štúdie ADAURA boli toho času neisté a dáta DFS a OS nezrelé. Z toho dôvodu vyjadril NICE neistotu aj nad odhadom nákladovej efektívnosti [18].
- SÚKL v 11/2022 vydal pozitívne odporúčanie v predmetnej indikácii na úhradu Tagrisso v prípade, že budú mať pacienti výkonnostný stav (ECOG) 0-1 a k bude liečba začatá do 10 týždňov (ak nebola podaná ChT), príp. do 26 týždňov (ak bola podaná ChT) (spisová značka: SUKLS324014/2021).

Na Slovensku je aktuálne hrazené balenie Tagrisso 80 mg (p.o.), ktoré je kategorizované v jednej indikácii:

- na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M s progresiou na predchádzajúcej liečbe EGFR s TKI [16].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [15]

DR predpokladá prínos OSI na základe výsledkov klinickej štúdie ADAURA (NCT02511106), v ktorej bol účinok OSI porovnaný so žiadnou liečbou v populácii pacientov po resekcii NSCLC a po adjuvantnej ChT (alebo bez nej). DR očakáva signifikantný prínos prežívania bez ochorenia (DFS) v prospech OSI.

Podľa odborníka A má OSI za následok štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie OS a DFS v porovnaní s placebom v adjuvantnej liečbe pacientov v štádiu IB-IIIa s NSCLC a EGFR mutáciami. Výsledky štúdie ADAURA podľa neho poskytujú silný dôkaz, že OSI ponúka najlepšiu možnú starostlivosť pre pacientov s NSCLC s mutáciou EGFR v počiatočnom štádiu, ktorí historicky čelili vysokej miere recidívy a predtým nemali po operácii žiadne ciele možnosti.

4. Hodnotenie klinického prínosu

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

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Užívanie OSI v adjuvantnej liečbe úplne resektovaného NSCLC preukázalo podľa najnovších dát štúdie ADAURA (2022) v ukazovateli DFS výrazný štatisticky významný prínos. Výsledky pre OS sú však naďalej nezrelé.

V populácii IB-IIIa, pre ktorú navrhuje DR úhradu, predstavovalo HR v ukazovateli DFS 0,27; 95 % CI 0,21 – 0,34 - po 48 mesiacoch bolo bez ochorenia 73 % pacientov (OSI) a 38 % pacientov (PLA).

Prínos v ukazovateli OS nebol výsledkami v klinickej štúdii preukázaný z dôvodu nízkeho počtu dosiahnutých udalostí a teda nezrelosti dát.

Z výsledkov analýzy kvality života vyplýva, že medzi intervenciou a komparátorom nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel.

Z analýz nežiaducich účinkov vyplýva ich mierne vyšší počet v ramene s OSI. Nežiadúce AE ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 23 % pacientov v ramene s OSI a u 14 % pacientov v ramene PLA.

Na základe informácií získaných počas procesu tvorby hodnotenia odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia DR o úhradu iba pre **dospelých** pacientov s výkonnostným stavom **ECOG 0-1**.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidita

DFS (z angl. disease free survival), t. j. prežívanie bez ochorenia, je definované ako čas od randomizácie do dátumu rekurencie (detegovanej pomocou CT alebo MRI a/alebo vzorkou z biopsie) alebo dátumu smrti (z akéhokoľvek dôvodu). Dáta sú vyhodnotené klinickým skúšajúcim (z angl. investigator).

Kvalita života (HRQoL)

Kvalita života bola meraná prostredníctvom dotazníka Short Form-36 verzia 2 (SF-36v2). Dotazník SF-36v2 je skrátenou verziou generického dotazníku k hodnoteniu kvality života. Je určený pre respondentov vo veku od 14 rokov s rôznymi typmi ochorení a liečby. Dotazník obsahuje celkovo 36 otázok rozdelených do 8 častí (napr. fyzické fungovanie, fyzická bolesť, všeobecné zdravie, duševné zdravie a i.). Každá otázka obsahuje škálu stupnice možných odpovedí od 1 (výborné) – 5 (zlé). Dotazník sa predkladal pacientom na začiatku liečby, v 12. týždni, 24. týždni a následne každých 24 týždňov až do rekurencie ochorenia alebo ukončenia liečby.

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Zahnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s NSCLC, ktorým bol podávaný OSI a niektorý z komparátorov. Boli nájdené štúdie iba s komparátorom PLA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala jedna štúdia, ktorú dodal aj DR (viď Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02511106	ADAURA	OSI	PLA	339:343	01/2023

Zdroj: [19]

Popis klinickej štúdie ADAURA [15,19,20,21]

Základná charakteristika štúdie

Štúdia ADAURA je dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá sa zameriavala na posúdenie účinnosti a bezpečnosti OSI oproti PLA u pacientov s NSCLC v štádiu IB-IIIa s potvrdenými, najčastejšie vyskytujúcimi senzibilizačnými EGFR mutáciami (Ex19Del a L858R) buď samostatne alebo v kombinácii s inými mutáciami EGFR a boli po kompletnej resekcii nádoru s pooperačnou adjuvantnou ChT alebo bez nej. V ramene OSI bol pacientom podávaný osimertinib, p.o. 80 alebo 40 mg (podľa potreby). Adjuvantná ChT mala pozostávať z dubletu na báze platiny podávaného maximálne 4 cykly.

Primárnym ukazovateľom štúdie bolo DFS sledované u podskupiny II-IIIa, druhým primárnym ukazovateľom bolo DFS u populácie IB-IIIa (ozn. ako celá populácia). Medzi sekundárne ukazovatele patrili DFS vyhodnotené v 2., 3. 4. a 5. roku, OS a HRQoL.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie

Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti mužského a ženského pohlavia, ktorí dosiahli 18 rokov. Pacienti museli mať histologicky potvrdenú diagnózu primárneho NSCLC prevažne neskvamózneho pôvodu, museli byť post-operačne klasifikovaní ako štádium IB-IIIa a mať laboratórne potvrdenú aspoň jednu z EGFR mutácií (Ex19del, L858R) a to samostatne alebo v kombinácii s inými EGFR mutáciami (napr. T790M). Pacienti museli byť po úplnej resekcii nádoru NSCLC a mať výkonnostný status podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) 0-1.

Pacienti nesmeli pred začiatkom štúdie absolvovať akúkoľvek protirakovinovú liečbu, neoadjuvantnú ChT, neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu s EGFR-TKI.

Opis populácie zo štúdie

Medián veku pacientov bol 64 rokov (OSI) a 62 rokov (PLA) a pomer mužov a žien bol 68 % ku 32 % (OSI) a 72 % ku 28 % (PLA) v prospech žien. Pacienti boli v štúdiu rozdelení na viacero skupín, napr. podľa štádia ochorenia, absolvovania adjuvantnej ChT, rasy a pod.

Pre toto hodnotenie sú relevantné výsledky analýz pre celú populáciu (IB-IIIa) s adjuvantnou ChT alebo bez nej, z toho dôvodu sú nižšie publikované výsledky len pre túto populáciu. Rozdelenie počtu pacientov uvádzame v tabuľke (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Rozdelenie pacientov v štúdiu ADAURA

	OSI	PLA	Celkom
+ adjuvantná ChT	203	207	410
- adjuvantná ChT	136	136	272
Celkom	339	343	

Zdroj: [19]

Čas analýzy dát

DR poskytol publikované dáta štúdie ADAURA z data cut-off (DCO) 01/2020 s mediánom sledovania pre DFS 22,1 mesiaca (OSI) a 18,2 mesiaca (PLA) [19].

DR vo FER tiež uvádza, že na jeseň 2022 boli na konferencii ESMO odprezentované aktualizované výsledky finálneho DFS (pri protokole špecifikovanej zrelosti dáta – dosiahnutých 50 % udalostí) s DCO 04/2022. Tieto výsledky boli publikované v 01/2023 [22]. Zdrojom informácií v tejto kapitole je preto spomínaná publikácia a dáta dodané DR. DR po výzve o aktualizáciu dát upravil FER a tiež model nákladovej efektívnosti (viď kapitola *Hodnotenie nákladovej efektívnosti*).

4.2.3. Výsledky OSI v porovnaní s PLA

Mortalita (D0001) [15,20]

Výsledky v ukazovateli mortality boli v čase hodnotenia žiadosti známe len z DCO 2020. V tomto čase boli dáta OS nezrelé – v ramene s OSI došlo k 9 udalostiam a v ramene s PLA k 20 udalostiam. Výsledky OS z DCO 2022 DR neposkytol. NIHO v hodnotení nezpracovalo najnovšie výsledky o ukazovateli OS (publikované v 06/2023; 23), nakoľko boli publikované tesne pre uplynutím lehoty na hodnotenie NIHO.

Morbidity (D0005, D0006, D0011) [15,24]

DFS

Dáta z DCO 2022 naznačujú, že v ukazovateli DFS došlo k 73 % zníženiu rizika recidívy alebo úmrtia pri adjuvantnej liečbe s OSI v porovnaní s PLA (HR=0,27; 95 % CI 0,21-0,37). Dosiahnutý medián v ramene s OSI predstavoval 65,8 mesiaca a v ramene s PLA 28,1 mesiaca. Počet dosiahnutých udalostí bol 28 % (OSI) a 62 % (PLA), t.j. zrelosť údajov v priemere 45 %. Zlepšenie v DFS bolo pozorované bez ohľadu na to, či pacienti predtým dostávali adjuvantnú ChT alebo nie. Viac informácií je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Po 24 mesiacoch bolo bez prítomnosti ochorenia 90 % celkovej populácie (OSI) a 55 % (PLA), po 36 mesiacoch 85 % (OSI) a 44 % (PLA) a po 48 mesiacoch 73 % (OSI) a 38 % (PLA).

Tabuľka 5: Výsledky ukazovateľa DFS v podskupinách celkovej populácie štúdie ADAURA

Podskupina		HR (95% CI)
Celá populácia	(N=682)	0,27 (0,21 – 0,34)
Pohlavie	Muži	0,31 (0,20 – 0,48)
	Ženy	0,31 (0,23 – 0,42)
Vek	<65 rokov	0,31 (0,22 – 0,42)
	≥65 rokov	0,33 (0,23 – 0,48)
História fajčenia	Áno	0,26 (0,16 – 0,40)
	Nie	0,34 (0,26 – 0,45)
Štádium	IB	0,41 (0,23 – 0,69)
	II	0,34 (0,23 – 0,52)
	IIIa	0,2 (0,14 – 0,29)
Mutácia	Ex19Del	0,24 (0,17 – 0,33)
	L858R	0,45 (0,31 – 0,64)

Adjuvantná ChT	Áno	0,29 (0,21 – 0,39)
	Nie	0,36 (0,24 – 0,55)

Zdroj: [15]

Kvalita života (D0012, D0013) [25]

Posledné dostupné DCO pre vyhodnotenie kvality života bolo z roku 2020.

8 hlavných oblastí otázok z dotazníka SF-36v2 je vyhodnotených prostredníctvom dvoch sumarizujúcich skóre – PCS (z angl. Physical component summary) a MCS (z angl. Mental component summary).

V celkovej populácii počas obdobia liečby 81 % (v ramene OSI) a 84 % pacientov (PLA) nezaznamenalo klinicky významné zhoršenie PCS alebo úmrtie a 81 % v oboch ramenách nezaznamenalo klinicky významné zhoršenie MCS alebo úmrtie (definícia klinicky významných rozdielov vychádzali z 3. vydania skórovacieho manuálu SF-36). U pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu, neboli žiadne rozdiely v čase do zhoršenia (TTD) skóre PCS (HR: 1,17; 95 % CI 0,82–1,67) alebo MCS (HR: 0,98; 95 % CI 0,70–1,39) medzi skupinami s OSI a PLA.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné AE.
- AE stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu AE.

- AE stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť OSI v porovnaní s PLA bola hodnotená na základe klinickej štúdie ADAURA, ktorá je bližšie popísaná v kapitole 4.2.

4.3.3. Výsledky OSI v porovnaní s PLA

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [24]

K poslednému známemu DCO (2022) podľa DR neboli objavené žiadne nové bezpečnostné riziká.

- Nepriaznivé AE akéhokoľvek stupňa boli hlásené u 98 % pacientov v skupine s OSI a v 90% prípadov v skupine s PLA.
- Nežiaduce AE ≥ 3 . Stupňa sa vyskytli u 23 % pacientov (OSI), resp. 14 % pacientov (PLA).
- Závažné AE boli hlásené v 20% prípadov (OSI) a 14 % prípadov (PLA).
- Nežiaduce AE, ktoré viedli k prerušeniu liečby sa vyskytli v 13 % prípadoch (OSI) a 3 % (PLA).
- V 12 % prípadov (OSI) a 1 % prípadov (PLA) muselo dôjsť k zníženiu dávky z dôvodu AE a v 27 % (OSI), príp. 13 % prípadov (PLA) došlo k prerušeniu liečby z dôvodu AE.
- Počet úmrtí bol reportovaný v 1 prípade (OSI) a 2 prípadoch (PLA)
AE súvisiace s liečbou sa vyskytli v 91 % (OSI) a 58 % (PLA) prípadov a AE >3. Stupňa súvisiace s liečbou v 11 % (OSI), resp. 2% prípadov (PLA)

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

Úpravy dávkovania OSI sa odporúčajú podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Manažment niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenia/oneskorenia dávok a/alebo zníženia dávok či trvalé ukončenie liečby. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Taktiež žiadne mimoriadne zaškolenie zdravotného personálu nie je potrebné, keďže OSI sa podáva v tabletovej forme.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Užívanie OSI v adjuvantnej liečbe úplne resektovaného NSCLC preukázalo podľa dát z DCO 2022 v ukazovateli DFS výrazný štatisticky signifikantný prínos. Pre populáciu v štádiu IB-IIIa predstavovalo HR=0,27. Analýza podskupín nepreukázala výrazný rozdiel v prínose u pacientov, ktorí absolvovali alebo neabsolvovali adjuvantnú ChT, mali menej alebo viac ako 65 rokov, príp. rozdiel medzi oboma pohlaviami. Mierny rozdiel bol pozorovaný v kontexte rôzneho štádia ochorenia, keďže rozdiel v HR medzi IB a IIIa bol 0,2.

Výsledky OS z posledného známeho DCO neboli reportované, z DCO 2020 medián OS z dôvodu malého počtu udalostí dosiahnutý nebol. Prínos v prežívaní je založený na predpoklade, že pacienti, ktorí prežijú dlhšie bez známkov ochorenia (v stave DFS) prežijú celkovo dlhšie. **Nakoľko je klinický prínos OSI stanovený na základe ukazovateľa DFS, ktorý je surrogátnym ukazovateľom, prínos v OS je spojený s neistotou.** V čase hodnotenia (06/2023) boli publikované výsledky OS z DCO 01/2023, ktoré však DR neboli poskytnuté. Z toho dôvodu a tiež z dôvodu splnenia časovej lehoty na hodnotenie nebolo možné ich adekvátne vyhodnotiť a zahrnúť do predmetného hodnotenia.

Z výsledkov analýzy kvality života (podľa skóre PCS a MCS) vyplýva, že medzi intervenciami OSI a PLA nebol pozorovaný štatisticky signifikantný a v prípade MCS ani zásadný numerický rozdiel.

Z analýz nežiadúcich účinkov je z dát dodaných DR (DCO 2022) zrejmy mierne vyšší počet nežiadúcich účinkov v ramene OSI v porovnaní s ramenom PLA; DR však nekonštatoval žiadne nové reportované AE, ktoré by sa vyskytli pri dlhšom sledovaní.

DR vo FER žiada o kategorizáciu lieku Tagrisso ako monoterapie v adjuvantnej liečbe u pacientov s NSCLC v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru a adjuvantnej ChT, ak je indikovaná, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 EGFR a/alebo substitučná mutácia exónu 21. Populácia v štúdiu ADAURA bola však obmedzená na **dospelých pacientov** (nad 18 rokov). Rovnako je formulovaná indikácia v prípade registrácie v EMA, schválenej kategorizácie lieku prostredníctvom SÚKL a aj v odporúčaní NICE.

V neposlednom rade sme identifikovali medzi inklúznymi kritériami štúdie ADAURA aj výkonnostný status (PS, z angl. performance status) pacienta WHO 0-1. Z tohto dôvodu SÚKL zahrnul vo svojom hodnotení lieku Tagrisso v predmetnej indikácii podmienku PS ECOG 0-1. V hodnotení NICE takéto obmedzenie v odporúčaní neuvádza. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti liečiva OSI v populácii s vyšším PS a tiež na základe predpokladu, že rozdiely medzi WHO PS a ECOG PS zásadne narastajú až vo vyšších stupňoch PS, odporúčame zvážiť zaradenie medzi indikačné obmedzenie aj ECOG PS 0-1.

Z vyššie uvedených dôvodov odporúčame upraviť indikáciu nasledovne:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v adjuvantnej liečbe u dospelých pacientov 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.“

Zároveň odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

„Liečba je hradená pre pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-1.“

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita [26]

Klinická štúdia ADAURA

Randomizovaný, dvojito-zaslepený, placebo kontrolovaná štúdiu fázy 3 – ADAURA , považujeme za vhodnú pre analýzu účinnosti a bezpečnosti OSI voči žiadnej liečbe/aktívnemu monitorovaniu, ktoré je v súčasnosti zaužívanou voľbou v adjuvantnej liečbe po kompletnej resekcii NSCLC u pacientov v štádiu IB-IIIa s potvrzenými, najčastejšie vyskytujúcimi senzibilizačnými EGFR mutáciami (Ex19Del a L858R).

Riziko bias v štúdiu ADAURA bolo podľa nemeckého Inštitútu pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (IQWiG) vyhodnotených v hlavných ukazovateľoch OS a DFS ako nízke. Vyššie riziko konštatovali v ukazovateli HRQoL z dôvodu veľkých rozdielov v odpovediach a dlhých časových obdobiach v ktorých sa uskutočňovali jednotlivé merania (každých 12 týždňov počas prvých 24 týždňov, potom každých 24 týždňov).

Výsledky štúdie v ukazovateli DFS hodnotíme ako dostatočne zrelé, keďže došlo v priemere k udalosti v 45 % prípadov. Výsledky OS nie sú reportované z dôvodu nezrelosti, DR ich očakáva v budúcnosti.

Externá validita

Populácia v klinickej štúdiu ADAURA zahŕňala dospelých pacientov (s vekom nad 18 rokov), čo je v rozpore s návrhom indikačného obmedzenia DR. Vzhľadom na exklúzne kritériá štúdie je možné predpokladať, že sa k lieku Tagrisso pri reálnej liečbe dostanú aj pacienti, ktorí by boli z klinickej štúdie vylúčení.

Vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte považujeme externú validitu štúdie za dostatočnú.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Dodatočné doplnenie a vyhodnotenie dát pre OS je očakávané pri neskorších zberoch údajov štúdie ADAURA.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k žiadnym úpravám PICO. Limitáciou je tiež vykonanie nesytematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Tagrisso pri výške úhrady 4 728 eur za balenie pri použití spôsobu modelovania, kedy sa prínos v OS modeluje na základe DFS, spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahlo liečivo OSI ICUR voči PLA vo výške 49,9-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. V predložení základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré si vyžadovali úpravy nastavenia modelu, aby bol model klinicky virohodnejší.

V NIHO nastavení dosahuje OSI ICUR voči PLA vo výške 44,5-tisíc eur / QALY. OSI dosahuje klinický prínos voči komparátoru PLA (+ ■■■ QALY).

Je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu modelovania celkového prežívania (OS) na základe surogátneho ukazovateľa prežívania bez ochorenia (DFS), keďže v čase zberu dát (DCO) 2020 dáta celkového prežívania boli nezrelé. Nové dáta publikované v 06/2023 naznačujú menší prínos OS ako DFS, podľa ktorého je OS v modeli odvodzované. Podobne predstavuje neistotu aj analýza 5-ročného prežívania projektovaná v modeli, v ktorom sa prínos OSI voči publikovaným dátam z 06/2023 zdá byť nadhodnotený. Nakoľko nové dáta o prínose v OS boli zverejnené tesne pred uplynutím lehoty na vydanie hodnotenia NIHO, nebolo možné ich zapracovať.

NIHO považuje za nutné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti adresovať v zmluve o podmienkach úhrady lieku Tagrisso neistotu plynúcu z použitého spôsobu modelovania. Za primeraný spôsob adresovania rizika NIHO považuje najmä prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Tagrisso na základe farmako-ekonomického modelovania postaveného na dozretých dátach o OS a dohodnutie spätnej platby v prípade, ak nové výsledky nepotvrdia splnenie nákladovej efektívnosti.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami štúdie ADAURA zo staršieho DCO (2020), v ktorom medián DFS pre OSI nebol dosiahnutý. Rovnaké dáta boli použité v hodnotení NICE. V rámci výzvy na opravu č.1 DR doplnil model o novšie dáta z DCO 2022 s mediánom DFS 65,8 mesiaca v ramene OSI a 28,1 mesiaca v ramene PLA, čo považujeme za základný scenár. Dáta OS DR neaktualizoval.

Počas hodnotenia (06/2023) boli zverejnené výsledky OS z DCO (01/2023) naznačujúce 5-ročnú mieru prežívania 88 % (u pacientov užívajúcich OSI) a 78 % (u pacientov užívajúcich PLA). Medián sledovania pre OS bol 60,4 mesiacov (OSI) a 59,4 mesiacov (PLA) a HR=0,49 (95.03% CI, 0.34 - 0.70) [23]. NIHO v hodnotení nezpracovalo

najnovšie výsledky o ukazovateli OS (z 06/2023), nakoľko boli publikované tesne pred uplynutím lehoty na hodnotenie NIHO.

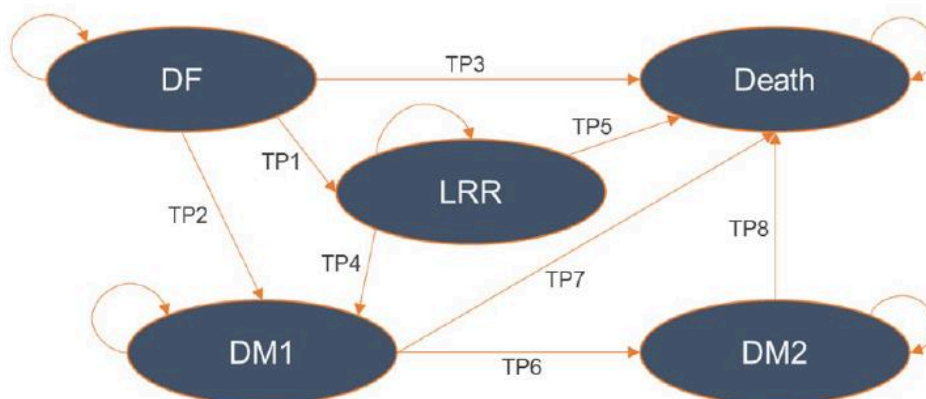
5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil semi-Markov model v kombinácii so zmiešaným modelom vyliečenia (z angl. mixture cure-model). Model má 5 hlavných stavov – bez ochorenia (z angl. disease-free; DF), lokálna/regionálna recidíva (z angl. local/regional recurrence; LRR), 1. línia liečby so vzdialenými metastázami (z angl. first line distant metastases; DM1), 2. línia so vzdialenými metastázami (z angl. second line distant metastases; DM2) a smrť (z angl. death). Medzi stavmi je možných 8 druhov prechodových pravdepodobností (TP1-8) znázornených nižšie (Obrázok 1 a Tabuľka 7). Prechody medzi jednotlivými stavmi sú ireverzibilné, pacient v zdravotnom stave po progresii sa nemôže vrátiť naspäť do zdravotného stavu prežívania pred progresiou ochorenia. Presuny medzi stavmi sú dané DFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z KM dát štúdie ADAURA z DCO 2022 týkajúcej sa populácie pacientov s NSCLC štádií IB-IIIa po resekcii nádoru, ktorým mohla, ale nemusela, byť podaná ChT. Z literatúry je známe, že najvyššie riziko recidívy ochorenia je v čase menej ako 36-48 mesiacov od resekcii a toto riziko postupom času klesá [27,28]. Z toho dôvodu DR v základnom scenári modelu predpokladá, že po čase 5 rokov je 95% pacientov v oboch ramenách vyliečených. Dĺžka cyklu je 1 mesiac (4,35 týždňa).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. V hodnotení NICE v rovnakej indikácii bol predložený rovnaký typ modelu s rovnakým rozdelením stavov ako na Slovensku. Takéto typy modelov predstavujú pri ochoreniach (alebo indikáciách) tohto typu štandardný prístup v ekonomických hodnoteniach. Akceptujeme aj výber komparátora, nakoľko v súčasnosti v predmetnej indikácii neexistuje štandardný postup na Slovensku a OSI by v tomto prípade predstavoval prvé liečivo používané v adjuvantnej línii liečby tohto ochorenia.

Obrázok 1: Štruktúra použitého modelu



Zdroj: [15]

Tabuľka 6: Súhrn zdrojov dát prechodových pravdepodobností

Prechodová pravdepodobnosť	Zdroj dát
TP1: DF → LRR	ADAURA
TP2: DF → DM1	ADAURA
TP3: DF → Smrť	Tabuľky všeobecnej úmrtnosti SR za rok 2019
TP4: LRR → DM1	CancerLinQ
TP5: LRR → Smrť	Tabuľky všeobecnej úmrtnosti SR za rok 2019
TP6: DM1 → DM2	FLAURA
TP7: DM1 → Smrť	FLAURA / Tabuľky všeobecnej úmrtnosti SR za rok 2019
TP8: DM2 → Smrť	FLAURA

Zdroj: [15]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek predpokladá model 63 rokov (prebrané zo štúdie ADAURA). Zvolený časový horizont bol 37 rokov, čo predstavuje doživotné obdobie liečby. Diskontná sadzba pre prínosy a náklady je 5%. V základnom nastavení modelu bola priemerná hmotnosť pacienta 63 kg a priemerné BSA 1,89 m². Model predpokladá so zastúpením mužov a žien v pomere 30:70 (vychádzajúcim zo štúdie ADAURA).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Základné údaje o populácii pacientov sa zhodujú s hodnotením NICE, pričom údaje ako priemerný vek v čase diagnostiky pacienta, prípadne podiel mužov a žien v predmetnej indikácii nie sú zo Slovenskej klinickej praxe známe. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil vo FER údaje o účinnosti DFS prevzaté zo štúdie ADAURA pre populáciu v štádiu ochorenia IB-IIIa (v štúdiu charakterizovaná ako „celková populácia“) z posledného známeho DCO (2022). FE model však neobsahoval K-M dáta z tohto DCO, z toho dôvodu po výzve na opravu č. 1 aktualizoval FE model aj o tieto dáta. Medián DFS bol v prípade OSI 65,8 mesiaca a v ramene PLA 28,1 mesiaca. Počet udalostí dosiahol v ramene OSI úroveň 28 %, v ramene PLA 62%, t. j. priemernú zrelosť údajov 45%. Dáta týkajúce sa OS v modeli pochádzali z DCO 2020, rovnako ako v hodnotení NICE, a DR ich po výzve na opravu č. 1 neaktualizoval.

Nakoľko v súčasnosti nie je identifikovaná štandardná liečba v adjuvantnej línii predmetného ochorenia, ako relevantný komparátor bola identifikovaná „žiadna liečba“, resp. aktívne monitorovanie.

Údaje o nežiadúcich účinkoch predložené DR pochádzajú zo štúdie ADAURA. Do modelu boli zapracované iba AE \geq 3. stupňa.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**, je však spojený s veľmi významnou neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu nedostatočnej zrelosti dát OS. Model obsahuje v základnom scenári relevantný komparátor. Podrobnú diskusiu o adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Spomínaná miera neistoty vyplýva z nedostatočnej zrelosti dát OS z dôvodu nízkeho počtu dosiahnutých udalostí (úmrtí). V čase DCO 2020 (podľa hodnotenia NICE a porovnania s nám dostupnými K-M dátami vo FE modeli) bolo v ramene OSI dosiahnutých 9 udalostí (2,7 %) a v ramene PLA 20 udalostí (5,8 %).
- Evidence Review Group (ERG) v Committee Papers (CP) hodnotenia NICE konštatovala významnú neistotu v odhadovaní, či sa efekt DFS prejaví aj v OS (29, str. 268, 535). Nakoľko mal k dispozícii dáta totožné s tými, ktoré poskytol DR NIHO (z DCO 2020), stotožňujeme sa s názorom ERG aj komisie NICE a konštatujeme výraznú neistotu nad absenciou zrelosti dát OS. Dáta DFS považoval NICE toho času za dostatočne zrele a vyhovujúce.
- Percento nežiadúcich účinkov je v dostupnej literatúre [22] uvádzané po zaokrúhlení, v modeli sú udávané čísla menšie ako v spomenutej literatúre. Po úprave však dochádza k zanedbateľnej zmene v ICUR, preto akceptujeme nastavenie DR.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR v modeli odvodzuje prínos OS na základe DFS. Riziko úmrtia z každého stavu je modelované podľa všeobecnej mortality alebo štúdie FLAURA a je v oboch ramenách rovnaké (viď časť *Prechodové pravdepodobnosti medzi stavmi – Progresia do stavu smrť*). Rozdiel v OS medzi ramenami s OSI a PLA je tvorený práve počtom pacientov, ktorí sa v jednotlivých stavoch nachádzajú, resp. do jednotlivých stavov sprogredovali. Tento počet pacientov vyplýva z prechodových pravdepodobností, na základe ktorých dochádza k progresii – teda DFS.

V jednotlivých stavoch je zahrnutá limitácia mortalitou všeobecnej populácie. Celkové prežívanie je znázornené nižšie, viď Obrázok 2.

Obrázok 2: Celkové prežívanie (OS) pacientov v ramenách OSI a PLA



Zdroj: [30]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu akceptujeme, avšak prínos OS odvodený prostredníctvom DFS je spojený s extrémnou neistotou, ktorú je potrebné adresovať v dohodnutých podmienkach úhrady. Nové dáta publikované v 06/2023 naznačujú menší prínos OS ako DFS, podľa ktorého je OS v modeli odvodzované. Podobne predstavuje neistotu aj analýza 5-ročného prežívania projektovaná v modeli, v ktorom sa prínos OSI voči publikovaným dátam z 06/2023 zdá byť nadhodnotený. Nakoľko nové dáta o prínose v OS boli zverejnené tesne pred uplynutím lehoty na vydanie hodnotenia NIHO, nebolo možné ich zapracovať.

Prechodové pravdepodobnosti medzi stavmi

DR podľa dostupnej literatúry predpokladá, že v období 48-60 mesiacov po resekcii dochádza v krivke progresie pacientov k ustáleniu (plató), čo naznačuje, že po tomto časovom bode už väčšine pacientov nehrozí recidíva ochorenia [27]. Z toho dôvodu DR v modeli aplikuje, že po 5. roku od recidívy bude 95% populácie pacientov (u ktorých nedošlo k progresii ochorenia) považovaných za vyliečených. K-M dáta štúdie ADAURA boli kontrolované klinickým skúšajúcim (z angl. investigator). Vo všetkých prípadoch boli obidve liečebné ramená extrapolované nezávisle vzhľadom k tomu, že predpoklad proporcionality rizík nebol dodržaný.

DR na projekciu dlhodobého prínosu použil 5 stavov, medzi ktorými je 8 prechodových pravdepodobností (označené TP1-8) (Obrázok 1). Kvôli prehľadnosti sú nižšie rozdelené do nasledujúcich podskupín:

Prežívanie bez ochorenia: DF → LRR (TP1) a DF → DM1 (TP2)

Pacienti bez ochorenia, u ktorých dôjde k LRR (definovanej ako recidíva v oblasti ložiska tumoru, hĺu alebo mediastinálnych lymfatických uzlín) prechádzajú do zdravotného stavu LRR a pacienti bez ochorenia, u ktorých dôjde k recidíve so vzdialenými metastázami (definovanými ako rozšírenie ochorenia za oblasť ložiska nádoru, hĺu alebo mediastinálnych lymfatických uzlín), prechádzajú do zdravotného stavu 1. línie so vzdialenými metastázami.

Primárnym zdrojom údajov bola kľúčová štúdia ADAURA (z DCO 2022). Na vyhodnotenie výsledkov prežívania modelu sa krivky DF z modelu porovnali s K-M koncovými bodmi DF zo štúdie. Zvážené boli všetky štandardné parametrické funkcie (exponenciálna, Weibullova, log-logistická, log-normálna, generalizovaná gama a Gompertz). Primárne bola posudzovaná vizuálna zhoda. Ak boli vizuálne vhodné viaceré parametrizácie, na účely výberu krivky sa posúdila sa štatistická zhoda (s použitím Akaikeho a Bayesových informačných kritérií – AIC/BIC).

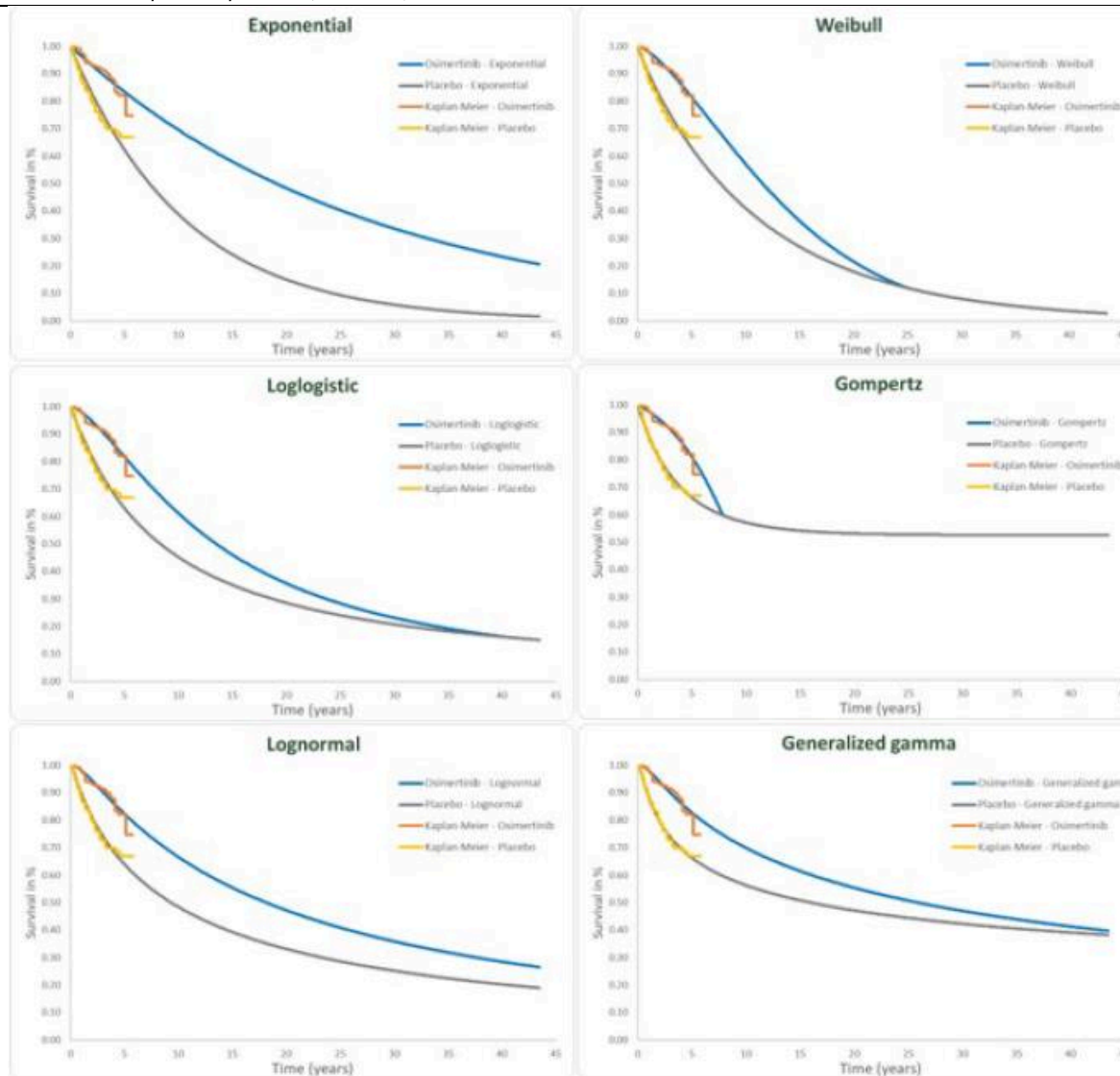
- V prípade TP1 boli exponenciálna, Weibullova a log-logistická distribúcia vylúčené, pretože podľa DR poskytovali pesimistické odhady dlhodobého prežívania nezlučiteľné so základným predpokladom funkčného vyliečenia. Zo zostávajúcich parametrizácií log-normálna krivka vedie k najnižším hodnotám AIC a BIC v ramene s OSI, avšak vizuálne sa extrapolácia po sledovanom období v ramene s PLA z klinického hľadiska považuje za príliš pesimistickú z dlhodobého hľadiska. **Na základe vizuálnej kontroly bola pre obe ramená zvolená distribúcia generalizovaná gama, ktorá poskytuje najnižšie hodnoty AIC** (Tabuľka 7 a Obrázok 3).
- V prípade TP2 boli na základe vizuálnej kontroly extrapolácií a predpokladu klinických expertov, že vyliečenie sa očakáva v ramene s OSI aj v ramene s PLA, vylúčené exponenciálna, Weibullova a Gompertzova distribúcia. Z ostatných poskytuje generalizovaná gama klinicky vierohodný odhad a tiež najlepšiu štatistickú zhodu (t. j. najnižšie hodnoty AIC a BIC) v ramene aktívneho monitorovania. V prípade K-M údajov ramena s OSI poskytuje log-normálna distribúcia najlepšiu štatistickú zhodu, avšak rovnako aj generalizovaná gama. **Kvôli zachovaniu konzistentnosti bola pre tento špecifický prechod pre obe ramená zvolená generalizovaná gama** (Tabuľka 8 a Obrázok 4).

Tabuľka 7: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP1 (DF → LRR)

Model	Individuálne prispôsobenie				Kombinované prispôsobenie	
	OSI		PLA		AIC	BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC		
Exponenciálny	573	577	913	917	1486	1495
Weibull	569	577	915	923	1488	1501
Log-logistický	569	577	912	919	1483	1497
Gompertz	571	578	910	918	1488	1501
Log-normálny	568	576	906	913	1474	1487
Gen. Gamma	570	581	903	915	1469	1487

Zdroj: [15]

Obrázok 3: Extrapolácie pre TP1 (DF → LRR)



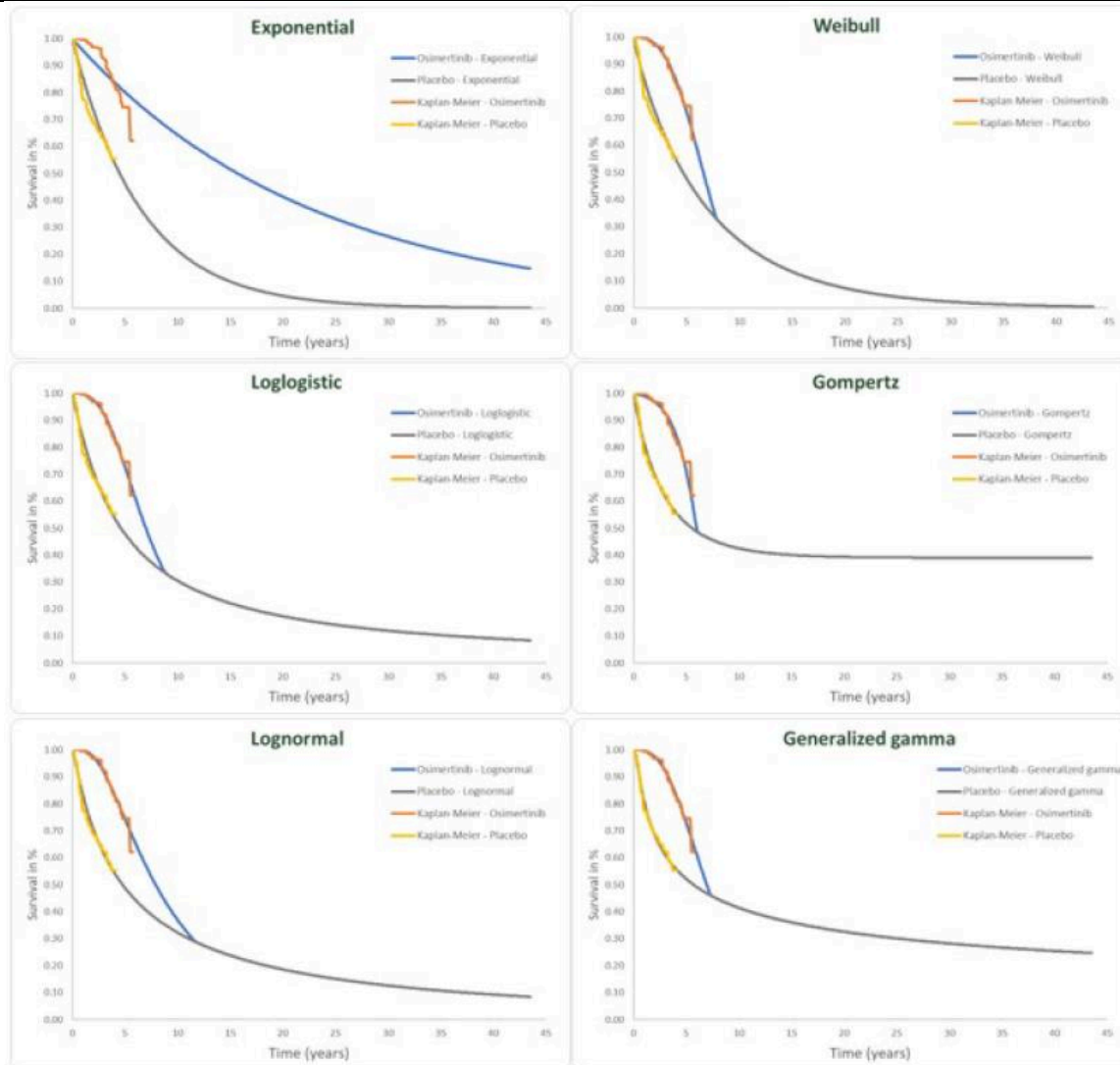
Zdroj: [15]

Tabuľka 8: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP2 (DF → DM1)

Model	Individuálne prispôsobenie				Kombinované prispôsobenie	
	OSI		PLA		AIC	BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálny	676	679	1362	1366	2037	2046
Weibull	631	638	1362	1370	2037	2051
Log-logistický	630	638	1354	1362	2023	2036
Gompertz	636	644	1353	1361	2039	2052
Log-normálny	631	639	1344	1352	2005	2019
Gen. Gamma	632	644	1336	1347	1985	2003

Zdroj: [15]

Obrázok 4: Extrapolácie pre TP2 (DF → DM1)



Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V hodnotení NICE boli použité rovnaké zdroje dát v jednotlivých prechodových pravdepodobnostiach, s rozdielom aktuálnejšieho DCO štúdie ADAURA v prípade žiadosti na Slovensku. V hodnotení NICE boli tiež akceptované identické parametrizácie ako v prípade predloženého modelu na Slovensku, s rozdielom parametrizácie v TP1, kedy bola DR navrhovaná (aj NICE akceptovaná) Log-normálna distribúcia. V prípade modelu slovenskej žiadosti akceptujeme nastavenie DR, keďže podľa NIHO predstavuje vhodnejší fit ku K-M dátam a z dlhodobého hľadiska nespôsobuje pretnutie kriviek.
- Rovnako akceptujeme predpoklad DR, že krivky parametrizácii sa časom nepretnú, ale budú pokračovať podľa rizika komparátora a to najmä z dôvodu, že k pretnutiu kriviek v TP2 dochádza relatívne neskoro a aplikovanie 95 % vyliečenej populácie po 5 rokoch spôsobuje, že má toto pretnutie minimálny vplyv na predpoklad účinnosti liečiva.
- Nastavenie DR v kontexte TP2 akceptujeme.

Progresia do stavu so vzdialenými metastázami: LRR → DM1 (TP4)

Pre zvýšenie validity pravdepodobnosti prechodu z LRR na DM1 použil DR parametrické modelovanie pomocou údajov z CancerLinQ, databázy populácie obsahujúcej viac ako 1,4 milióna pacientov s primárnou diagnózou rakoviny. Bola vykonaná retrospektívna analýza údajov z tejto databázy a použité údaje z obdobia 01/2014 do 12/2018. Z tejto databázy boli vybraní pacienti s EGFRm-positívnym NSCLC v štádiu IB-IIIa po resekcii nádoru

(populácia „podobná ADAURA“), u ktorých došlo k lokálnej/regiónálnej recidíve (n=97). Pre každého pacienta sa určil čas do vzniku vzdialených metastáz.

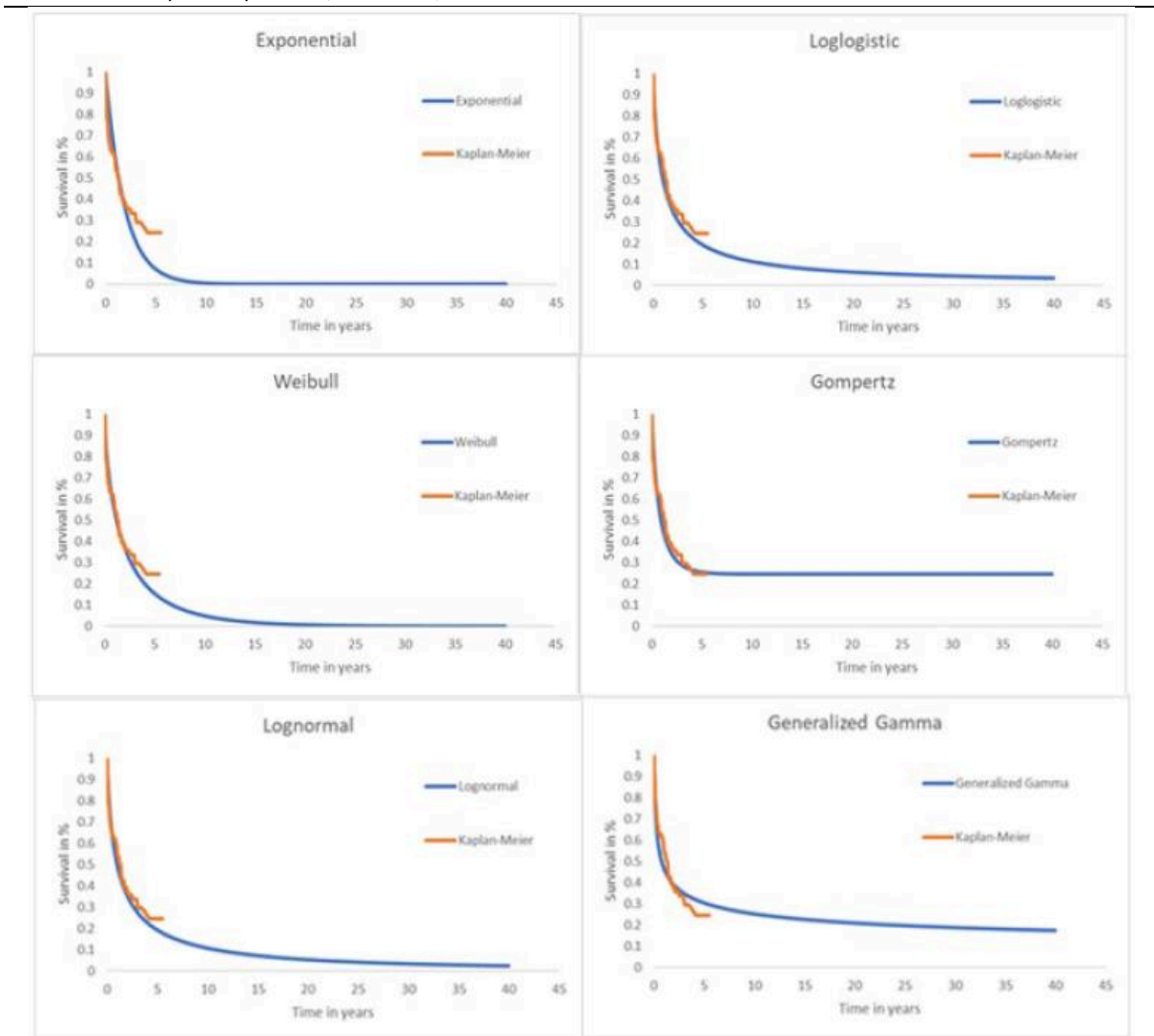
Vzhľadom na absenciu dostupných údajov zo štúdie ADAURA v čase druhého odčítania údajov sa predpokladalo, že pravdepodobnosť prechodu z LRR na DM1 je medzi ramenami s OSI a PLA rovnaká. Na základe vizuálnej kontroly extrapolácií a klinickej vierohodnosti boli exponenciálna a Weibull distribúcia vylúčené z dôvodu ich pesimistických odhadov dlhodobého prežívania, zatiaľ čo Gompertzova distribúcia bola vylúčená, pretože poskytuje klinicky nedôveryhodný dlhý chvost, a distribúcia generalizovaná gama bola vylúčená z dôvodu slabšej zhody s chvostom krivky K-M dát. **Log-normálna a log-logistická distribúcia sa na základe vizuálnej kontroly javia ako podobné, avšak hodnoty AIC a BIC ukazujú, že log-normálna distribúcia má najlepšiu štatistickú zhodu** (Tabuľka 9 a Obrázok 5).

Tabuľka 9: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP4 (LRR → DM1)

Model	AIC	BIC
Gen. Gamma	422	430
Log-normálny	428	433
Log-logistický	432	437
Gompertz	433	438
Weibull	436	442
Exponenciálny	448	450

Zdroj: [15]

Obrázok 5: Extrapolácie pre TP4 (LRR → DM1)



Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie modelu **akceptujeme**.

Progresia v rámci stavov so vzdialenými metastázami: DM1 → DM2 (TP6)

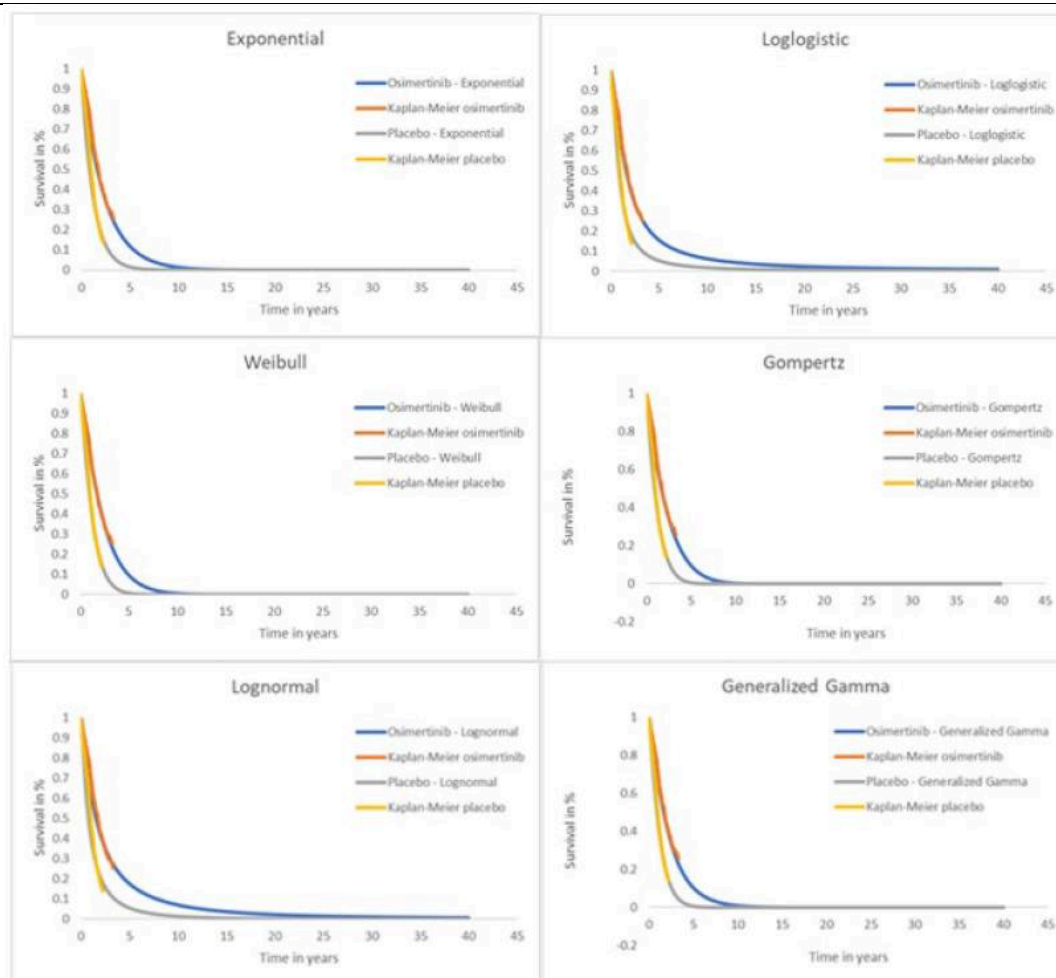
Pravdepodobnosti prechodu medzi stavmi so vzdialenými metastázami sa primárne odhadujú z modelovania prežívania pomocou FLAURA⁷. Na prechod z DM1 do DM2 sa v modeli namiesto údajov o PFS použili údaje K-M o čase do ukončenia liečby (TTD), keďže údaje PFS sa v štúdiu FLAURA zbierali len do DCO 2017. Naopak, údaje TTD a OS sa zbierali do DCO 2019, keď sa dosiahla 60 % zrelosť udalostí OS. **Na podklade najlepšej vizuálnej zhody ako aj na základe AIC a BIC hodnôt bola zvolená Weibull distribúcia v oboch ramenách.**

Tabuľka 10: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP6 (DM1 → DM2)

Model	Individuálne prispôsobenie				Kombinované prispôsobenie	
	OSI		PLA		AIC	BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC		
Weibull	1865	1873	1946	1953	3809	3822
Gen. Gamma	1867	1878	1948	1959	3811	3828
Gompertz	1868	1876	1950	1958	3817	3830
Exponenciálny	1867	1871	1951	1955	3819	3827
Log-logistický	1866	1873	1967	1974	3832	3845
Log-normálny	1886	1893	2000	2007	3885	3898

Zdroj: [15]

Obrázok 6: Extrapolácie pre TP6 (DM1 → DM2)



Zdroj: [15]

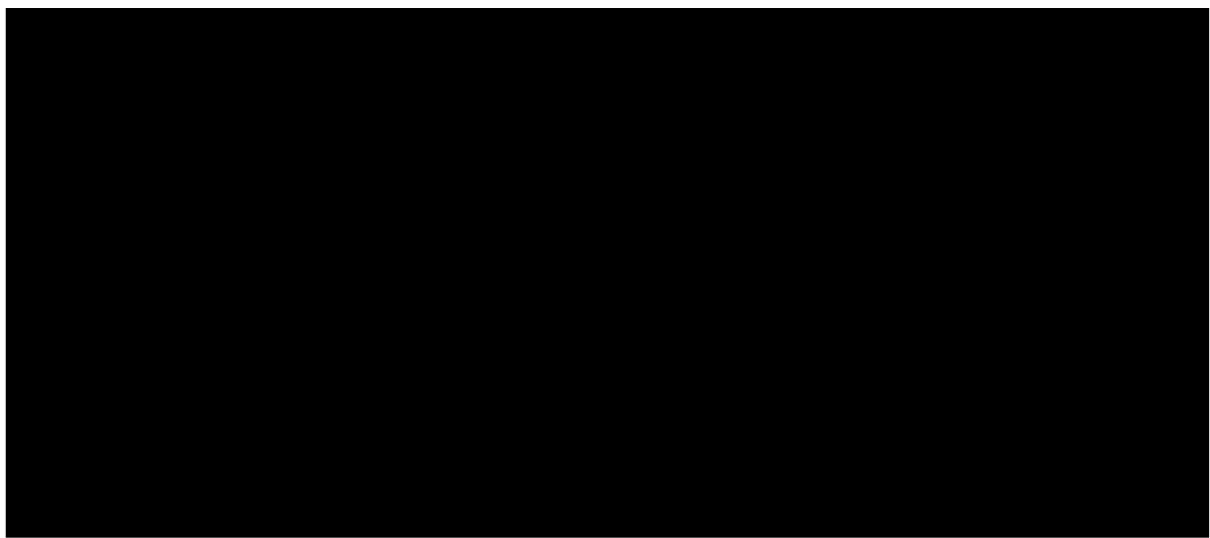
⁷ FLAURA – štúdia fázy III, ktorá hodnotí OSI vs. erlotinib/gefitinib (1. generácia TKI) ako liečbu 1. línie u pacientov s EGFR-mutovaným pokročilým NSCLC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili.

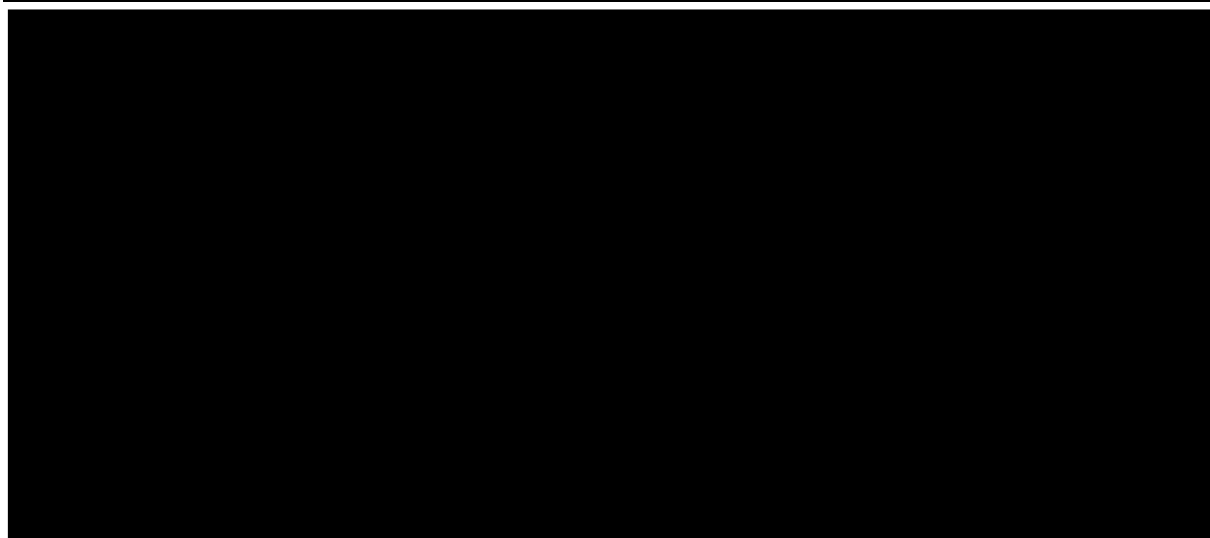
- DR do hárku *TP Matrix Comp0* a *TP Matrix Comp1* vkladá údaje kumulatívnych rizík z hárku *STM_Surv*. Rovnako z hárku *STM_Surv* prechádzajú dáta na tvorbu grafov v hárku *Survival*, kde sa vizuálne porovnávajú krivky K-M dát zo štúdií ADAURA a FLARA pre jednotlivé stavy s jednotlivými parametrizáciami. V prechodovom stave TP6 však nedochádza k adekvátnemu fitu zvolených parametrizácií ku K-M dátam pre tento stav, čo je vidieť aj na príslušnom grafe v hárku *Survival* (Obrázok 7). Po dodatočnom skúmaní bolo zistené, že vstupné dáta na hárku *STM_Surv* pre stav TP6 sú posunuté o 1 stĺpec vľavo (skôr), konkrétne dáta pre OSI sa ťahajú zo stĺpca CP a dáta pre PLA zo stĺpca CQ. V prípade posunutia stĺpcov vo vzorcoch (v hárku *Survival* – graf pre TP6; v hárku *STM-Surv* v stĺpcoch Q a AG – prostredníctvom ktorých riziká vstupujú do výpočtových hárkov *TP Matrix Comp0* a *TP Matrix Comp1*) o jeden stĺpec doprava (na stĺpce CQ a CR) dôjde k adekvátnej úprave kriviek a správneho fitu parametrizácií ku K-M dátam (ako je vidieť v hárku *Survival* v grafe TP6) (Obrázok 8). Táto zmena v nastavení má za následok zníženie ICUR v porovnaní s PLA o približne 7,6-tisíc eur / QALY.

Obrázok 7: Nevhodný fit parametrizácií ku K-M dátam v prípade TP6 vo FE modeli podľa scenára DR



Zdroj: [30]

Obrázok 8: Správny fit parametrizácií ku K-M dátam v prípade TP6 vo FE modeli podľa scenára NIHO



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

Progresia do stavu smrť: DF → Smrť (TP3), LRR → Smrť (TP5), DM1 → Smrť (TP7), DM2 → Smrť (TP8)

V rámci každého cyklu boli všetky pravdepodobnosti prechodu k úmrtiu obmedzené tak, aby boli aspoň také vysoké ako úmrtnosť celej populácie zo všetkých príčin, ako sa odhaduje z úmrtnostných tabuliek na Slovensku za rok 2019 vzhľadom na vekové a rodové rozdelenie kohorty počas obdobia cyklu.

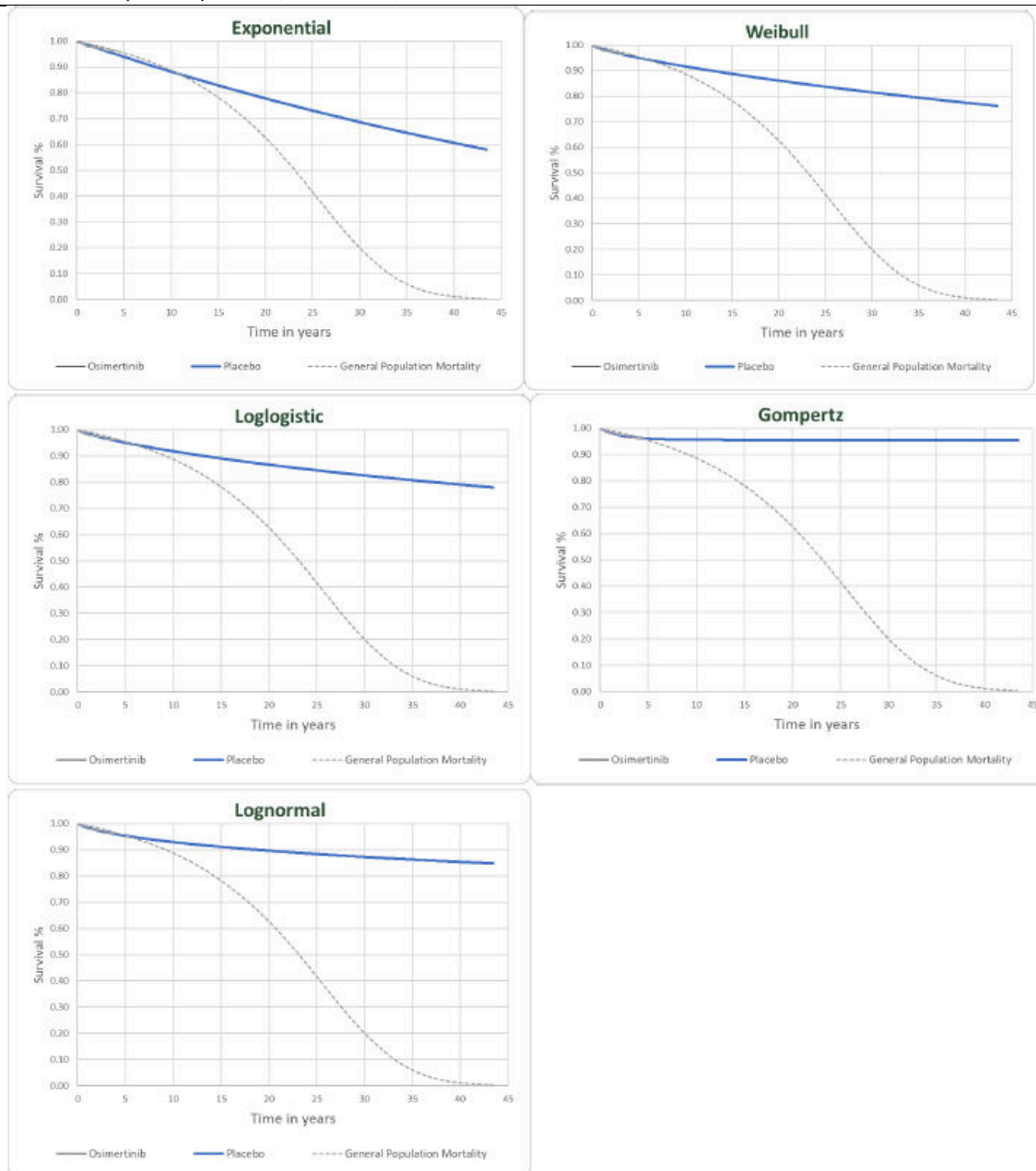
- V čase DCO 2022 sa medzi pacientmi v štádiu IB-IIIa, ktorí zostali bez ochorenia, vyskytlo len veľmi málo úmrtí (1 v ramene s OSI a 6 v ramene s PLA). V dôsledku toho tieto údaje neboli dostatočné na prispôsobenie parametrických modelov na odhad prechodu zo stavu DF do stavu smrti (TP3). **Tento prechod sa preto modeloval pomocou všeobecnej úmrtnosti v populácii na Slovensku upravenej podľa veku.**
- V prípade TP5 kvôli absencii dostatočných údajov CancerLinQ (v štádiu LRR boli zaznamenané len 2 úmrtia) nebolo možné na extrapoláciu v modeli použiť parametrické modely. **Z toho dôvodu sa tento prechod modeluje pomocou všeobecnej úmrtnosti na pozadí v populácii Slovenska upravenej podľa veku.**
- V prípade TP7 nie sú extrapolácie klinicky vierohodné, pretože vo všeobecnosti poskytujú vyššie odhady prežívania ako pri použití všeobecnej úmrtnosti v pozadí. Napriek tomu má z uvedených parametrizácií exponenciálna distribúcia klinicky najpravdepodobnejšiu extrapoláciu pre pacientov s metastázami a najlepšiu štatistickú zhodu na základe hodnôt AIC a BIC (Tabuľka 11 a Obrázok 9). **Z toho dôvodu bola použitá do bodu kríženia so všeobecnou úmrtnosťou práve exponenciálna distribúcia.**
- Na modelovanie prechodu zo stavu DM2 do stavu smrti (TP8) sa použili údaje KM pre čas od ukončenia liečby do úmrtia zo štúdie FLAURA. Údaje pre tento koncový ukazovateľ boli relatívne zrelé, všetky možné extrapolácie poskytli pomerne konzistentné extrapolácie prežívania. Gompertz bol vylúčený z dôvodu nepravdepodobne dlhých chvostov kriviek prežívania, zatiaľ čo log-logistická a log-normálna krivka poskytli slabé prispôsobenie chvostu ramena s OSI zo štúdie FLAURA. **Na základe štatistickej vhodnosti bola zvolená Weibull distribúcia.**

Tabuľka 11: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP7 (DM1 → Smrť)

Model	OSI		PLA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálny	175	179	175	179
Weibull	176	185	176	175
Log-logistický	176	185	176	185
Gompertz	175	184	175	184
Log-normálny	175	184	175	184
Gen. Gamma	177	190	177	190

Zdroj: [15]

Obrázok 9: Extrapolácie pre TP7 (DM1 → Smrť)



Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

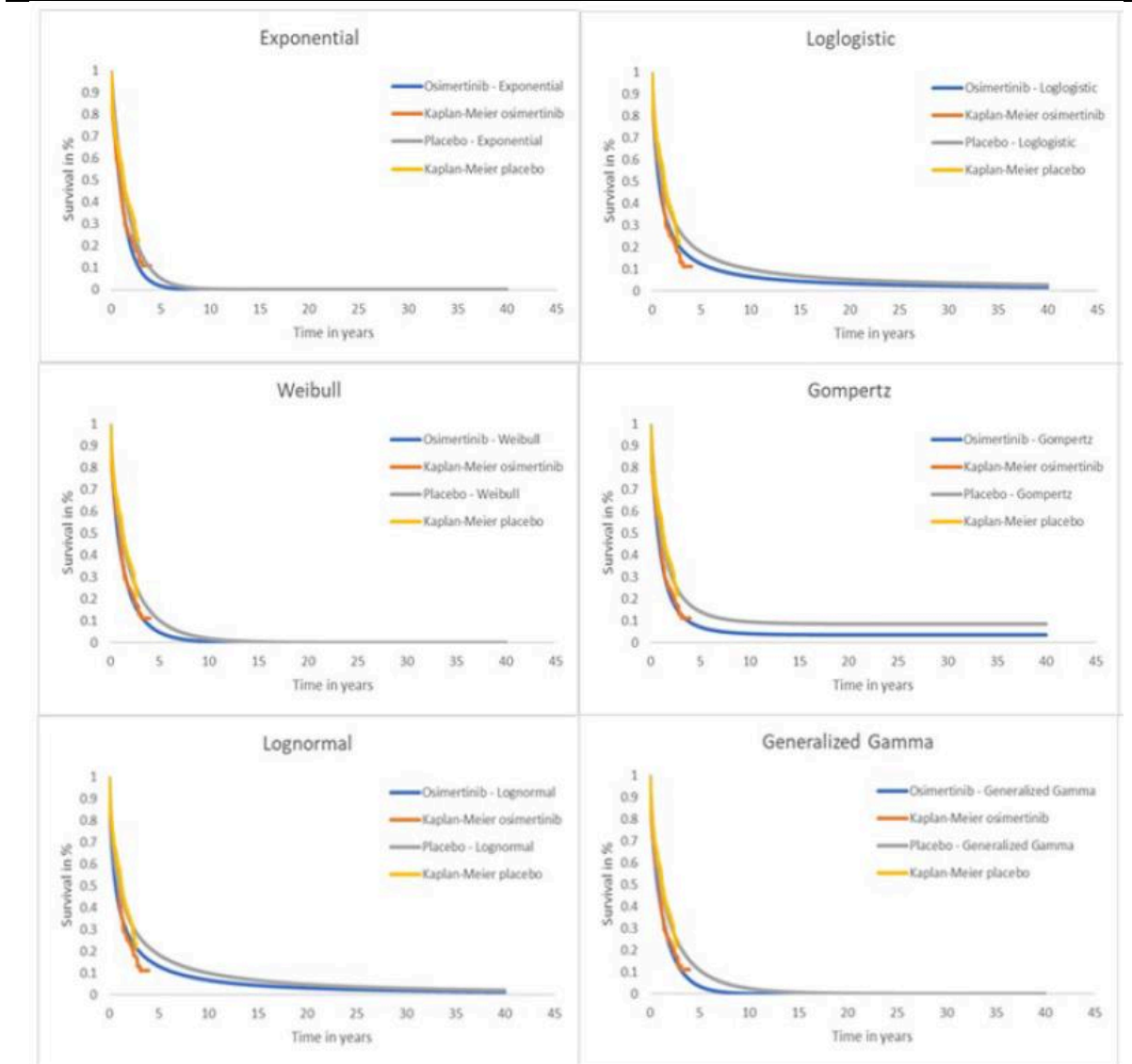
Nastavenie modelu **akceptujeme**.

Tabuľka 12: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie prechodu TP8 (DM2 → Smrť)

Model	Individuálne prispôsobenie				Kombinované prispôsobenie	
	OSI		PLA		AIC	BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC		
Weibull	1107	1114	1317	1324	2422	2434
Gen. Gamma	1109	1119	1319	1329	2424	2440
Gompertz	1118	1125	1323	1330	2439	2451
Exponenciálny	1114	1121	1324	1331	2436	2449
Log-logistický	1125	1132	1324	1332	2448	2460
Log-normálny	1118	1122	1329	1333	2448	2456

Zdroj: [15]

Obrázok 10: Extrapolácie pre TP8 (DM2 → Smrť)



Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v základnom scenári vyprchanie prínosu neuplatňuje. Konštatuje, že vzhľadom na charakter prechodov TP1 a TP2 rameno s OSI vykazuje rastúce riziká a rameno s PLA mierne klesajúce riziká. Štandardne pri uvažovaní nad vyprchaním prínosu je cieľom priblížiť krivky prežívania k sebe (riziko prechodu u intervencii postupne približít riziku komparátora). V prípade aplikovania vyprchania prínosu v tomto modeli by to malo za následok presne opačný účinok – krivky by sa rozchádzali miesto toho, aby sa približovali (Obrázok 4 – distribúcia Gen. Gamma).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, súhlasíme s odôvodnením DR.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta (Tabuľka 13). Údaje pochádzajú zo štúdií ADAURA a FLAURA. Údaje zo štúdie ADAURA boli vo forme dotazníka SF-36 a zo štúdie FLAURA vo forme EORTC QLQ-C30. Oba zdroje dát boli preto pretransformované do formátu EQ-5D-3L. DR v základnom scenári aplikuje znižujúcu kvalitu života v závislosti od zvyšujúceho sa veku podľa Ara et al., 2021 [31], výpočet vstupuje do modelu správne a zahŕňa podiel mužov a žien vyplývajúci zo štúdie.

Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života	Zdroj
DF	0,825	ADAURA
LRR	0,825	ADAURA
DM1	0,794	FLAURA
DM2	0,64	FLAURA

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, nastavenie modelu sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V žiadosti pre NICE predložil DR identické hodnoty kvality života ako v našom prípade. ERG konštatovalo viaceré pochybnosti, predovšetkým nad nepravdepodobnosťou rovnakých hodnôt v štádiu DF a LRR [29, str. 371]. Spolu s klinickými odborníkmi sa zhodli, že pacienti s lokálne pokročilým ochorením by mali mať nižšiu kvalitu života ako pacienti bez ochorenia (kvôli podstupujúcim liečbam ako operácia, rádio/chemoterapia). Použitie rovnakých hodnôt pravdepodobne favorizuje rameno s PLA. ERG po diskusii s DR rovnaké hodnoty v oboch stavoch akceptovalo a z dôvodu, že sme nemali k dispozícii ďalší zdroj vierohodnejších dát sa s týmto názorom stotožňujeme. Nastavenie DR preto akceptujeme, avšak máme za to, že aplikovanie rovnakých hodnôt kvality života v oboch stavoch generuje pozitívne riziko.
- Druhým aspektom, ktorý NICE spochybnil, boli nepravdepodobne vysoké hodnoty kvality života v stavoch DF a LRR (0,825), ktoré sú vyššie ako kvalita života všeobecnej populácie. Po diskusii s DR ERG akceptovalo upravené hodnoty v oboch stavoch – 0,81, ktoré by mali lepšie reflektovať priemernú kvalitu života všeobecnej populácie [29, str. 374]. Nastavenie DR z toho dôvodu neakceptujeme, model sme upravili. Zmena v nastavení má za následok zvýšenie ICUR v porovnaní s PLA o približne 1,3-tisíc eur / QALY.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Čas do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD)

K modelovaniu času do ukončenia liečby boli použité priamo K-M dáta zo štúdií ADAURA a FLAURA. DR predpokladá maximálny čas liečby OSI 3 roky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Čas pacientov na liečbe v modeli predstavuje prax vyplývajúcu zo štúdie ADAURA (max. 3 roky) a zároveň korešponduje s indikačným obmedzením predmetného hodnotenia.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 11/2022 Zoznamu kategorizovaných liekov, pri niektorých liekoch vychádzal aj zo zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL (viacerých poisťovní).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Napriek tomu, že DR použil pri úhrade cisplatiny sumu platnú v nemocničnej lekárni a nie pre verejnú lekárňu, táto zmena by mala za následok zanedbateľný rozdiel v ICUR. Z toho dôvodu akceptujeme nastavenie DR.
- DR v žiadosti navrhuje úhradu OSI vo výške 4 833,21 €. Úhradu sme v modeli aktualizovali podľa ZKL (06/2023), kde predstavuje 4 728,36 €. Zmena má za následok zníženie ICUR voči PLA vo výške 1,2-tisíc eur/QALY.
- Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Náklady na následnú liečbu

DR použil v následnej liečbe náklady na balenia podľa 11/2022 kategorizačného zoznamu, pri niektorých liekoch vychádzal aj zo zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL (viacerých poisťovní).

- V štádiu LRR uvažuje DR v oboch liečebných ramenách nad kombináciu chemoterapie (vo forme kombinácie pemetrexedu a cisplatiny – P+C) a rádioterapie.
- V štádiu DM1 uvažuje DR nad liečbou pacientov, ktorí sprogredujú do 60 mesiacov (skorá progresia) vo forme P+C a po 60 mesiacoch (neskorá progresia) vo forme dostupných TKI (afatinib 50 %, erlotinib 40 % a gefitinib 10 %). DR neuvažuje nad opakovanou liečbou s OSI v štádiu DM1 po dobe 60 mesiacov (tzv. retreatment) ani v jednom z ramien, nakoľko OSI je kategorizovaný iba v jednej indikácii – pri prítomnosti mutácie T790M (proces kategorizácie v indikácii po progresii ochorenia s potvrdenými mutáciami EGFR je predmetom rovnakej žiadosti ako predmetné hodnotenie). V ramene komparátora DR predpokladá, že všetci pacienti, ktorí sa dostanú do štádia DM1 budú liečení s TKI v rovnakom pomere ako v ramene OSI v štádiu DM1 po dobe 60 mesiacov.
- V štádiu DM2 v ramene s OSI DR predpokladá, že pacienti, ktorí dostali v DM1 P+C, dostanú iba docetaxel (D) a pacienti, ktorí dostali TKI, dostanú P+C. DR v ramene komparátora predpokladá, že ■ % pacientov bude liečených s OSI a ■ % s P+C.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR bol prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č. 1 oslovený o zdôvodnenie podielov intervencií v jednotlivých štádiách ochorenia pri výpočte nákladov na následnú liečbu. DR v odpovedi uviedol, že dané podiely následnej liečby boli konzultované s odborníkom ■■■■■. Odpoveď DR akceptujeme.
- Použitie OSI v následnej liečbe v ramene PLA v štádiu DM2 akceptujeme, keďže predpokladáme, že reprezentuje podiel pacientov, ktorým vznikne mutácia T790M z dôvodu rezistencie na TKI starších generácií (aplikovaných v DM1). Máme však za to, že rovnaká miera liečby s OSI by mala byť aplikovaná aj v ramene s OSI v štádiu DM2, keďže v štádiu DM1 sa pri neskorej progresii tiež predpokladá liečba s TKI starších generácií. Zmena následnej liečby v štádiu DM2 na ■ % OSI a ■ % P+C má za následok navýšenie ICUR voči PLA o približne 0,8-tisíc eur / QALY.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov MZ, pri nákladoch na manažment ochorenia, prípadne teste na mutácie EGFR aplikoval DR relatívnu váhu z DRG skupiny a priemernú základnú sadzbu 2 400 €. V prípade manažmentu ochorenia, konkrétne nákladov pri vyskytnutí príznakov ochorenia centrálnej nervovej sústavy (CNS) DR dodal údaje platné v britskom národnom zdravotnom systéme (NHS). EGFR test je aplikovaný vo výpočtoch ramena OSI (v 1. cykle) a v ramene s PLA pacientom, ktorí boli v DM1 liečení s OSI.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. V nákladoch za manažment liečby akceptujeme sumy pochádzajúce zo žiadosti publikovaného hodnotenia lieku Alunbrig, nakoľko ich považujeme za vierohodnejšie.

Ďalej sme upravili sumu za test EGFR, upravili jeho potrebu vykonania u pacientov, ktorí absolvovali liečbu s TKI, a odstránili prepočet AE na 1. cyklus. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR na základe informácií z ADAURA (DCO 2022) aplikuje pri výpočte nákladov na ochorenie CNS podiel pacientov 39,2 % v ramene s OSI a 29,9 % v ramene s PLA. Zdroje potvrdzujúce autenticitu týchto údajov neboli k dispozícii, preto bol DR oslovený so žiadosťou o súčinnosť č. 1 prostredníctvom e-mailu. V odpovedi DR uviedol, že spomínané podiely pacientov pochádzajú z doposiaľ nepublikovaných výsledkov štúdie ADAURA (aj napriek tomu, že výsledky štúdie z DCO 2022 už publikované sú).
- DR uvádza v stavoch DF, LRR, DM1, DM2 náklady na monitoring pochádzajúci z hodnotení liekov Keytruda a Tecentriq vo fixnej sume 26,11 € (DF), resp. 27,49 € (LRR, DM1, DM2). Nakoľko detailnejší opis pôvodu týchto úhrad absentuje, máme za to, že pochádzajú z hodnotenia lieku Tecentriq (26B), resp. FER žiadosti lieku Keytruda (ID: 16061). Uvedenú sumu považujeme za nesprávnu z viacerých dôvodov:
 - Predpokladáme, že v tejto sume (z hodnotenia Keytruda) sú zahrnuté aj náklady na manažment liečby ochorenia CNS, ktoré sú v modeli predmetnej žiadosti (Tagrisso) započítané aj separátne. Máme za to, že by náklady na manažment mali byť udávané vo všetkých líniách bez nákladov na CNS a následne náklady na CNS zvlášť alebo náklady na CNS započítané v manažmente každej z línií a neudávané aj zvlášť. V opačnom prípade by bola prítomná duplicita nákladov CNS v manažmente ochorenia.
 - Udávané sumy (26,11 € a 27,49 €) z hodnotenia Keytruda sú podľa žiadosti uvádzané za týždeň, nie za mesiac. Máme za to, že aj v prípade akceptovania týchto úhrad, by museli byť prepočítané.
 - DR v predmetnej žiadosti (Tagrisso) neudáva náklady manažmentu na 1. cyklus, ktoré sú v žiadosti hodnoteného lieku Alunbrig explicitne oddelené.

Z vyššie uvedených dôvodov považujeme za adekvátne model upraviť a akceptovať sumy za manažment ochorenia zo žiadosti už publikovaného hodnotenia lieku Alunbrig (ID: 23797) v indikácii liečby dospelých pacientov s NSCLC s pozitívou kinázy anaplastického lymfómu (ALK), ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK. Tieto náklady pochádzajú z dostupnej literatúry od Ondrušová *et al.*: *Manažment liečby a nákladovosť pri pokročilom nemalobunkovom ALK pozitívnom karcinóme pľúc u dospelých pacientov na Slovensku (2020)* a sú zložené z jasne odseparovaných nákladov na manažment ochorenia a nákladov na manažment ochorenia CNS (jedno rázových aj opakovaných) [32]. Porovnanie zmien je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). Sumy boli prepočítané z 28 dňového cyklu na 1 štandardizovaný mesiac. Zmena v nastavení má za následok zvýšenie ICUR v porovnaní s PLA o približne 0,4-tisíc eur / QALY.

- Zahrnutie testu na mutácie EGFR podľa postupu DR akceptujeme, avšak upravili sme úhradu na 452,42 €. DR uvádza v modeli úhradu testu podľa kódu 4493 z Databázy jednotkových nákladov, ktorá predstavuje 16,67 €. V Databáze jednotkových nákladov je však pod kódom 9950 udávaný výkon s popisom „EGFR“, ktorý predstavuje 452,42 €. Po konzultácii s odborníkom A, ktorý sa vyjadril, že pre liečbu predmetného ochorenia (v predmetnej indikácii) je podstatná molekulárno-biologická, príp. genetická analýza DNA, nepredpokladáme, že suma 16,67 € môže takúto formu diagnostiky zahŕňať. Z toho dôvodu predpokladáme vyššiu sumu ako pravdepodobnejšiu. Zmena nastavenia má za následok zvýšenie ICUR v porovnaní s PLA o približne 0,3-tisíc eur / QALY.
- Test EGFR DR predpokladá vo výpočtoch ramena OSI v štádiu DF (len v 1. cykle, t.j. 100 % pacientov) a v ramene s PLA pacientom, ktorí boli v DM1 liečení s OSI (0 % pacientov). Máme však za to, že EGFR test by mali podstúpiť aj pacienti, ktorí podstupovali liečbu s TKI a nemali dovtedy potvrdenú prítomnosť mutácie EGFR (t.j. v prípade ramena PLA, keďže v ramene OSI boli všetci pacienti pretestovaní na začiatku). Zároveň, keďže počas liečby s TKI je prítomná vysoká pravdepodobnosť vzniku mutácie T790M, aby boli v nasledujúcej línii oboch ramien sprogredovaní pacienti možní liečiť sa s OSI (v súčasnosti jedinej kategorizovanej indikácii), predpokladáme, že pacienti musia byť pretestovaní z dôvodu potvrdenia tejto mutácie. Zahrnutie testu EGFR pre pacientov liečených s TKI v štádiu DM1 v ramene s PLA a pre pacientov liečených s OSI v štádiu DM2 v oboch ramenách malo zanedbateľný vplyv na ICUR.
- V modeli v hárku *Parameters* DR prepočítava frekvenciu AE na 1 cyklus aj napriek tomu, že náklady na AE neskôr aplikuje spoločne jednorázovo v 1. cykle. DR tiež v rovnakom hárku nezahŕňa AE „znížená ejekčná frakcia“ napriek tomu, že ho v hárku *Adverse events* uvádza. Po odstránení prepočtu na cyklus a zahrnutí AE „znížená ejekčná frakcia“ dochádza k zanedbateľnej zmene v ICUR.
- Pri kontrole nákladov na AE sme zistili, že hodnoty poskytnuté DR nesedia s Databázou jednotkových nákladov so základnou sadzbou 2 400 € aj napriek tomu, že DR ako zdroj dát uvádza Databázu jednotkových nákladov. Zmena nákladov na AE však mala zanedbateľný dopad na ICUR.

Tabuľka 14: Porovnanie výsledných nákladov na manažment ochorenia

		Podľa DR (na 1 cyklus – 30,44 dňa)	Podľa NIHO ⁸ (na 1 cyklus – 30,44 dňa)
Náklady na manažment	DF	26,11 €	689,54 € - na 1. cyklus 360,26 € - na ďalšie cykly
	LRR	27,49 €	360,15 €
	DM1	27,49 €	360,15 €
	DM2	27,49 €	360,15 €
Náklady na liečbu ochorenia CNS	Jednorázové náklady	7 572,84 €	5 480,64 €
	Opakované náklady (na 1 cyklus)	■	25,25 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [30,32]

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Model DR zahrňal náklady na odpad v prípade niektorých liečiv (pemetrexed, cisplatina, docetaxel, gemcitabín, paklitaxel, t.j. i.v. lieky) a teda nespotrebované zvyšky ich balení sa vyhadzujú. V prípade OSI a TKI (p.o. lieky) však zahrnuté nie sú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. DR v modeli ponúka určitú zmenu nastavenia a manipuláciu s nákladmi na odpad, nezahrnutie odpadu za intervenciu považujeme za nesprávne. Náklady na odpad sme zahrnuli pre lieky OSI a TKI v ramene s OSI aj v ramene PLA a to pripočítaním nákladov na polovicu balenia jednotlivých liekov (v prípade TKI prostredníctvom váženého priemeru). Zmena v nastavení má za následok zvýšenie ICUR v porovnaní s PLA o približne 0,5-tisíc eur / QALY.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil farmako-ekonomický model, ktorý prepočítava pri zmenách parametrov výsledky automaticky, zvyčajne do 5 sekúnd. Model tiež obsahuje makro, ktoré je schopné pracovať a počítať s viacerými rôznymi scenármi. Model má relatívne veľkú veľkosť súboru a jeho otvorenie trvá zvyčajne približne 1 minútu. Uloženie súboru po rôznych úpravách trvá zvyčajne podobne dlhú dobu.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model s dátami z DCO 2022 s mediánom DFS 65,8 mesiaca v ramene OSI a 28,1 mesiaca v ramene PLA (dodaný v odpovedi výzvy na opravu č. 1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 15). OSI je v základnom scenári nákladovo efektívny voči PLA s ICUR 49,9-tisíc eur / QALY.

⁸ zdroj FER lieku Alunbrig; ID: 23797, resp. Ondrušová et al. (2020) [29]

Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky		OSI	PLA
LY (nediskontované)		■	■
QALY			
DF		6,41	3,97
LRR		0,28	0,47
DM1		0,17	0,54
DM2		0,36	0,62
Zníženie kvôli nežiadúcim účinkom		0,00	0,00
Spolu		7,22	5,60
Náklady			
DF	Lieky	131 003 €	0 €
	Podanie liekov	7 216 €	0 €
	Manažment ochorenia	1 176 €	777 €
	Nežiaduce účinky	5 €	0 €
LRR	Lieky	675 €	1 091 €
	Podanie liekov	191 €	309 €
	Manažment ochorenia	118 €	194 €
DM1	Lieky	1 938 €	10 892 €
	Podanie liekov	688 €	2 359 €
	Manažment ochorenia	1 193 €	633 €
DM2	Lieky	245 €	44 431 €
	Podanie liekov	70 €	2 765 €
	Manažment ochorenia	642 €	919 €
DF spolu		139 417 €	778 €
LRR spolu		984 €	1 594 €
DM1 spolu		3 819 €	13 884 €
DM2 spolu		957 €	48 115 €
Smrť spolu		540 €	637 €
Celkom		145 718 €	65 007 €
OSI vs.			PLA
Inkrementálne QALY			1,62
Inkrementálne náklady			80 711 €
ICUR			49 918 € / QALY
Prahová hodnota – násobok *			3-násobok
Prahová hodnota- v eur *			54 326 € / QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [30]

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR po aktualizácii modelu (na základe výzvy na opravu č. 1) ukazuje, že liečivo OSI je nákladovo efektívny voči komparátoru PLA pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme však viacero nedostatkov, na základe ktorých sme model upravili tak, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Upravili sme zdroje vstupných dát (rizík) do výpočtovej časti modelu, keďže nedochádzalo k adekvátnemu fitu zvolených parametrizácii ku K-M dátam pre stav TP6;
- Upravili sme hodnoty kvality života v stavoch DF a LRR na 0,81;
- Aktualizovali sme úhradu OSI podľa ZKL (06/2023), podľa ktorého predstavuje 4 728,36 €;
- Upravili sme podiel následnej liečby v ramene s OSI v štádiu DM2 tak, aby pacienti, ktorí sprogredovali na TKI v predošlej línii, boli v DM2 liečení s OSI (podobne, ako to predpokladá DR v ramene s PLA);
- Upravili sme náklady na manažment ochorenia vo všetkých stavoch (okrem smrti) podľa nákladov z hodnotenia lieku Alunbrig;
- Upravili sme úhradu testu EGFR podľa Databázy jednotkových nákladov na hodnovernejšiu (452,42 €);
- Zahrnuli sme náklady za EGFR test pre pacientov, ktorí majú byť liečení s TKI v ramene s PLA a v štádiu DM2 liečení s OSI (v oboch ramenách);
- Upravili sme prepočet AE tak, aby sa neprepočítavali na 1 cyklus;
- Zahrnuli sme náklady na odpad pri liečive OSI a TKI (t.j. p.o. liekoch).

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, liečivo OSI dosahuje ICUR voči komparátoru PLA na úrovni **44,5-tisíc eur / QALY** a preto je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s PLA je 54,3-tisíc eur / QALY) (Tabuľka 16).

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

Tabuľka 16: Výsledok ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky		OSI	PLA
LY (nediskontované)		■	■
QALY			
DF		■	■
LRR		■	■
DM1		■	■
DM2		■	■
Zníženie kvôli nežiadúcim účinkom		■	■
Spolu		■	■
Náklady			
DF	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
	Nežiaduce účinky	■	■
LRR	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DM1	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DM2	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DF spolu		■	■
LRR spolu		■	■
DM1 spolu		■	■
DM2 spolu		■	■
Smrť spolu		■	■
Celkom		■	■
OSI vs.			PLA
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			44 454 € / QALY
Prahová hodnota - násobok *			3-násobok
Prahová hodnota- v eur *			54 326 € / QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [30]

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Použitie projektovania prínosu OS na základe DFS.

- Neistota vyplývajúca z analýz 5-ročného prežívania, keďže sa v porovnaní s čerstvými dátami uverejnenými v publikácii zdá byť prínos v tomto ukazovateli v modeli nadhodnotený.
- Dopad čerstvých dát OS publikovaných v 06/2023 na výsledky nákladovej efektívnosti je z dôvodu ich absencie v modeli nejasný a ťažko odhadnuteľný.
- Riziko predstavuje aj predpoklad rovnakej kvality života v stavoch bez ochorenia a po lokálnej/regionálnej rekurencii ochorenia zo strany DR.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

Tagrisso pri výške úhrady 4 728 eur za balenie pri použitom spôsobe modelovania, kedy sa prínos v OS modeluje na základe DFS, spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahlo liečivo OSI ICUR voči PLA vo výške 49,9-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré si vyžadovali úpravy nastavenia modelu, aby bol model klinicky vierohodnejší.

V NIHO nastavení dosahuje OSI ICUR voči PLA vo výške 44,5-tisíc eur / QALY. OSI dosahuje klinický prínos voči komparátoru PLA (+ ■■■ QALY).

Je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu modelovania celkového prežívania (OS) na základe surogátneho ukazovateľa prežívania bez ochorenia (DFS), keďže v čase zberu dát (DCO) 2020 dáta celkového prežívania boli nezrelé. Nové dáta publikované v 06/2023 naznačujú menší prínos OS ako DFS, podľa ktorého je OS v modeli odvodzované. Podobne predstavuje neistotu aj analýza 5-ročného prežívania projektovaná v modeli, v ktorom sa prínos OSI voči publikovaným dátam z 06/2023 zdá byť nadhodnotený. Nakoľko nové dáta o prínose v OS boli zverejnené tesne pred uplynutím lehoty na vydanie hodnotenia NIHO, nebolo možné ich zapracovať.

NIHO považuje za nutné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti adresovať v zmluve o podmienkach úhrady lieku Tagrisso neistotu plynúcu z použitého spôsobu modelovania. Za primeraný spôsob adresovania rizika NIHO považuje najmä prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Tagrisso na základe farmako-ekonomického modelovania postaveného na dozretých dátach o OS a dohodnutie spätnej platby v prípade, ak nové výsledky nepotvrdia splnenie nákladovej efektívnosti.

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 zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pri požadovanej výške úhrady odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■ mil. eur, čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Tagrisso.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch so začiatkom od 9/2023. DR používa na prepočet 30,44 dňové cykly (štandardizovaný mesiac); do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC; miera udržania na liečbe je v základnom scenári fixne určená – 36 mesiacov, čo predstavuje maximálnu možnú dobu užívania lieku podľa indikačného obmedzenia predmetnej žiadosti. Jednotkové náklady na balenie lieku Tagrisso predstavujú 4 833,21 €.

DR v podkladoch uvádza podiely pacientov jednotlivých podskupín pomocou ktorých odvádza predpokladaný počet pacientov liečených liekom Tagrisso v predmetnej indikácii.

- Ako zdroj očakávanej incidencie uvádza dáta Národného centra zdravotníckych informácií citovaných v r. 2022 (3191 - 3320 pacientov v rokoch 2023 – 2027).
- Pri zvyšku podielov uvádza informácie zo žiadosti o kategorizáciu v liečbe 2. línie (ID: 17035, 21868), okrem odhadu podielu pacientov v štádiu IB-IIIa (90 %) a pacientov spĺňajúcich podmienky indikačného obmedzenia. DR bol preto s otázkou na objasnenie týchto dvoch údajov oslovený prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č. 2.
- DR predpokladá 81 - 87 % penetráciu lieku na trh v prvých piatich rokoch od uvedenia.

Konkrétny postup odvodu populácie je uvádzaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 17).

Tabuľka 17: Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu s OSI v predkladanej indikácii

Skupina	Podiel (%)	2023	2024	2025	2026	2027
Spolu novodiagnostikovaní	100 %	3 191	3 233	3 266	3 293	3 320
NSCLC (a)	84,86 %	2 708	2 744	2 772	2 794	2 817
Adenokarcinóm (b)	30,12 %	816	826	835	842	848
Testovanie adenokarcinómu	78,38 %	640	647	654	660	665
EGFR+ adenokarcinóm (c)	14,94 %	96	97	98	99	99
Iné typy (a-b)	69,88 %	1 892	1 919	1 938	1 953	1 967
Testovanie iné typy	21,05 %	398	404	408	411	414
EGFR+ ostatné NSCLC (d)	10,73 %	43	43	44	44	44
Spolu EGFR (c+d)		139	140	142	143	143
IIIB a IV	68,81 %	96	97	98	99	99
I-III A	31,19 %	43	44	44	45	45
Pacienti v štádiu IB-III A	90 %	39	40	40	41	41
Pacienti spĺňajúci podmienky IO	91,86 %	36	37	37	38	38
Očakávaný počet liečených pacientov v adjuvancii		10*	30	30	32	33

*v roku 2023 len 4 mesiace

Zdroj: [15]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18 a Tabuľka 19).

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov (penetrácia trhu)	10 (83 %)	30 (81 %)	30 (81 %)	32 (84 %)	33 (87 %)
Hrubý dopad - náklady na OSI pri požadovanej úhrade (4 833,21 eur za balenie)	137 303 €	1 706 486 €	3 471 816 €	5 109 649 €	5 428 390 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (4 833,21 eur za balenie)	137 303 €	1 706 486 €	3 471 816 €	5 109 649 €	5 428 390 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR [33]

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri požadovanej úhrade (4 833,21 eur za balenie)	1 059 198 €	2 883 372 €	4 648 702 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (4 833,21 eur za balenie)	1 059 198 €	2 883 372 €	4 648 702 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR [33]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady o počte novodiagnostikovaných pacientov s NSCLC, o podiele podskupín pacientov potrebných pre výpočet konečnej populácie pre liek Tagrisso, odhad penetrácie a tiež mesiac uvedenia lieku na trh.

Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Projektovanie počtu pacientov vhodných na liečbu prostredníctvom novodiagnostikovaných pacientov je spojené s neistotou, keďže predpokladáme, že po kategorizácii lieku Tagrisso by bolo možné jeho podanie

aj pacientom, ktorí boli diagnostikovaní už dávnejšie, ale spĺňajú indikačné obmedzenie lieku (t.j. sú po resekcii a pred progresiou).

- Odhad podielu pacientov z NSCLC (84,86 %) zo strany DR akceptujeme aj napriek tomu, že dochádza k miernemu rozporu medzi predchádzajúcimi žiadosťami DR pre liek Tagrisso (ID: 21868 – 96 % a ID: 17035 – 84,86 %). Vychádzajúc z dát spoločnosti Pharm-In, ktorá vykonávala prieskum v rokoch 2018-2022, konštatujeme, že odhad predmetnej žiadosti môže byť blízko skutočnosti, keďže priemerná hodnota novodiagnostikovaných pacientov s NSCLC za posledných 5 rokov je podľa Pharm-In približne ■ %.
- Odhad penetrácie DR je spojený s miernou neistotou. V línii adjuvantnej liečby nie je úplným štandardom predpokladať príliš vysokú mieru penetrácie lieku na trh, keďže pacient po operácii nemusí byť vždy otvorený v krátkom čase ďalšej liečbe. Tento predpoklad bol použitý napr. v hodnotení lieku Enhertu (č. 34) [34], kde bola aplikovaná penetrácia 50 %. Avšak z dôvodu pozitívnych výsledkov účinnosti lieku Tagrisso v predmetnej indikácii a predpokladu penetrácie v schválenej žiadosti v ČR môžeme predpokladať hodnoty vyššie ako 50 %. Z toho dôvodu akceptujeme penetráciu navrhovanú DR.
- **Neakceptujeme** úhradu OSI podľa DR, keďže podľa aktuálneho ZKL (06/2023) predstavuje 4 728,36 €.
- **Čas na liečbe s OSI bol zmenený** z fixných 36 mesiacov, čo predstavuje podľa indikačného obmedzenia maximálny možný čas, **na čas na liečbe prostredníctvom ukazovateľa TTD (z angl. time-to-treatment discontinuation) zo štúdie ADAURA.**
- **Počet pacientov bol upravený tak, aby bol v každom cykle rovnaký** (pričom platí počet nových pacientov za daný rok).

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Keďže liek Tagrisso spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad Tagrisso vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade cieľovej populácie pacientov a vývoje penetrácie lieku Tagrisso.

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov pre Tagrisso	10	30	30	32	33
Počet pacientov z predchádzajúcich rokov	0	9	35	57	71
Hrubý dopad - náklady na OSI pri požadovanej úhrade (4 728,36 eur za balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (4 728,36 eur za balenie)	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR [33]

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet nových pacientov pre Tagrisso	30	30	31
Počet pacientov z predchádzajúcich rokov	0	27	50
Hrubý dopad - náklady na OSI pri požadovanej úhrade (4 728,36 eur za balenie)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (4 728,36 eur za balenie)	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR [33]

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú jasný prínos OSI v ukazovateli DFS, čo má dopad na zlepšenie stavu pacienta samotného, ale aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie OSI. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa odborníka A je adjuvantná cieľená liečba s OSI pilierom úspechu dosahovania kompletných remisí u tak náročne liečiteľného ochorenia, akým je karcinóm pľúc. Nevyužitie možnosti implementovania liečby s OSI odborník A považuje za trestuhodné, nakoľko je celosvetová snaha o dosiahnutie lepších výsledkov v liečbe tohto

smrteľného ochorenia. Rovnako je cieľom každého klinického onkológa na Slovensku preniesť do klinickej praxe liečivá zahrnuté v ESMO.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012) [29]

Hradenie OSI ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Liečivo OSI je podávané p.o., z toho dôvodu nie sú identifikované skupiny pacientov, ktorí by mali problém fyzicky sa dostať k danému liečivu a jeho administrácii.

Podľa organizácie EGFR Positive UK neexistujú potenciálne problémy týkajúce sa rovnosti, ktoré by mali byť zohľadnené v prípade hodnotenej indikácie a liečiva.

7.2. Organizačné aspekty

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

Podľa odborníka A je v súčasnosti hodnotené liečivo predpisované na lekársky predpis na dobu 1 mesiaca klinickým onkológom, pacient si ho vyberie vo verejnej lekární a liečba prebehne ambulantnou formou. Máme za to, že v indikácii adjuvantnej liečby by malo byť Tagrisso predpisované u stabilného pacienta na dlhšiu dobu ako 1 mesiac.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpisovať onkológ, pre úhradu liečby musí mať pacient absolvovanú úplnú resekciu nádoru a diagnostikované štádium NSCLC IB-IIIa s potvrdenými EGFR mutáciami.

Odborník A sa vyjadril, že hodnotené liečivo by mal mať možnosť predpisovať každý klinický onkológ po splnení striktných indikačných kritérií.

7.3. Sociálne-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017) [29]

Podľa organizácie EGFR Positive UK je OSI pre pacientov dôležitou možnosťou na oddialenie alebo prevenciu progresie ochorenia. OSI považujú za dobre tolerované liečivo s minimom vedľajších účinkov.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa odborníka A sa nie je možné vyjadriť k rovnosti v prístupe k hodnotenému liečivu, pretože v hodnotenej indikácii (v adjuvantnej liečbe) cieľná liečba doteraz nebola dostupná. Predpokladáme, že bariéry sú rovnaké ako v každej liečbe, ktorá je viazaná na ambulancie, nakoľko je Tagrisso liek podávaný p.o. Keďže je však v predmetnej indikácii určený pre pacientov s potvrdenou mutáciou EGFR, v klinickej praxi môžu byť pre určitú časť populácie pacientov prítomné rozdiely v dostupnosti testovania v závislosti od regiónu.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu OSI na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v PFS a absencie komparátorov v danej indikácii však očakávame pozitívny vplyv, napr. schopnosť pracovať a z toho dôvodu prispievať do rodinného i štátneho rozpočtu. Z dôvodu nižšieho rizika progresie ochorenia sa očakáva tiež aktívnejší prístup k životu, rodine a sebarozvoju.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali špecifické informácie týkajúcej sa komunikácie medzi doktorom a pacientom. Predpokladáme však, že na tejto úrovni bude prebiehať štandardné vysvetlenie prínosov a rizík liečiva

zo strany doktora, rovnako aj potenciálnej dĺžky, mílnikov a cieľov liečby. Je však veľmi pravdepodobné, že zo strany doktora bude potrebné dôkladné vysvetlenie pozitív adjuvantnej cielenej liečby, keďže si pacienti nemusia priamo uvedomovať jej benefity, pretože sa môžu považovať za vyličených.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [14]

OSI sa štandardne podáva dospelým pacientom a po schválení návrhu zmeny indikačného obmedzenia navrhovanej NIHO, by sa podával dospelým pacientom aj v SR. Je však odporúčané pozorne sledovať pacientov s vekom >65 rokov a hmotnosťou <50 kg, u ktorých sa môže prejaviť zvýšené riziko výskytu AE 3. stupňa a vyššieho. Tiež sa odporúča sledovanie pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky s dispozíciou závislou na BCRP (z angl. breast cancer resistance protein), keďže na základe štúdií *in vitro* je OSI kompetitívnym inhibítorom transportérov BCRP. Ženy vo fertílno-m veku majú byť poučené, aby počas užívania TAGRISSA zabránili otehotneniu. Aj keď nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití OSI u gravidných žien, na základe mechanizmu účinku a predklinických údajov môže OSI spôsobiť poškodenie plodu.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrujúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD.
Interná kontrola a konzultácie: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Varga V., Palencar M., Seliga L., Kozak D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35A; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] ESMO; ESMO príručka pre pacientov: Čo je nemalobunkový karcinóm pľúc, Použité dňa 14.03.2023. <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [2] CANCER.ORG; Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version; Použité dňa 14.03.2023. https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_118
- [3] Solen; Chowaniecová et al. Pokroky v liečbe EGFR-mutovaného nemalobunkového karcinómu pľúc. Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):22-28
- [4] Shen YC et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. Lung Cancer. 2017;110:56-62. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.06.007.
- [5] CANCER.ORG; Key Statistics for Lung Cancer; Použité dňa 14.03.2023. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>
- [6] Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. Mod Pathol. 2012;25 Suppl 1:S18-30. doi: 10.1038/modpathol.2011.150.
- [7] UpToDate; Baldini EH et al., Limited-stage small cell lung cancer: Initial management. 2021. Použité dňa 21.3.2023. <https://www.uptodate.com/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management>
- [8] CANCER. ORG; Lung Cancer Risk Factors; Použité dňa 14.3.2023. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [9] ESMO; Postmus PE. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Lung and Chest Tumours. 2017. 28(4) IV1-IV21. doi:10.1093/annonc/mdx222
- [10] Guo Q et al. Current treatments for non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022 Aug 11;12:945102. doi: 10.3389/fonc.2022.945102.
- [11] ESMO; Hendriks LE et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
- [12] Remon J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. 2021. Annals of Oncology. 32(12). doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994
- [13] DrugBank; Osimertinib. Accession Number: DB09330. Použité dňa 16.3.2023. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09330>
- [14] EMA; Tagrisso. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa 16.3.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_sk.pdf
- [15] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Tagrisso. Portál kategorizácie; ID: 27278
- [16] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2022 – 31.3.2022; Časť B: Indikačné obmedzenia 1.3.2022 – 31.3.2022. Použité dňa 20.3.2023. <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [17] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2023 – 30.6.2023; Časť A: Zoznam liekov. Použité dňa 25.5.2023. <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [18] NICE; Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer after complete tumour resection. Použité dňa 20.3.2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/resources/osimertinib-for-adjuvant-treatment-of-egfr-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-after-complete-tumour-resection-pdf-82611430864837>
- [19] Wu YL et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. J Thorac Oncol. 2022 Mar;17(3):423-433. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.014.
- [20] Wu YL et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
- [21] ClinicalTrials; AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. (ADAURA). Použité dňa 22.3.2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02511106>

- [22] Herbst RS, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186.
- [23] Tsuboi M et al. ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Epub ahead of print. PMID: 37272535.
- [24] Tsuboi M et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFRmstage IB-IIIa NSCLC: updated results from ADAURA,. Presented at the European Society for Medical Oncology congress Paris 2022..
- [25] Majem M et al, Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Jun 1;28(11):2286-2296. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3530
- [26] IQWiG; Osimertinib (NSCLC) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (A21-86). Použité dňa 24.3.2023 https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [27] Douillard JY et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719-27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X
- [28] Winton T et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2589-97. doi: 10.1056/NEJMoa043623.
- [29] NICE; Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer after complete tumour resection. COMMITTEE PAPERS. Použité dňa 20.3.2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/documents/committee-papers-3>
- [30] DR; Farmako-ekonomický model lieku Tagrisso. Portál kategorizácie; ID: 27278
- [31] Ara R. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [32] Pharm-In; Ondrušová et al. Manažment liečby a nákladovosť pri pokročilom nemalobunkovom ALK pozitívnom karcinóme pľúc u dospelých pacientov na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2020.
- [33] DR; Model dopadu na rozpočet k lieku Tagrisso. Portál kategorizácie; ID: 27278
- [34] Piovarci I., Palencar M., Seliga L., Kozak D., Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii na adjuvantnú liečbu malígneho melanómu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 34; 2023; Bratislava: NIHO.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Hodnotená indikácia: Adjuvantná liečba pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) v štádiu 1B-3A po úplnej resekcii nádoru a adjuvantnej chemoterapii, ak je indikovaná, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 EGFR a/alebo substitučná mutácia exónu 21.

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Prijatý príspevok na pokrytie cestovných nákladov a odpustenie poplatkov za konferenciu World Conference on Lung Cancer 2022, Global Expert Meeting 2022 a ESMO Congress 2022.
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):

Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? 	<ol style="list-style-type: none"> Tagrisso (osimertinib) priniesol štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie celkového prežívania (OS) v porovnaní s placebom ako adjuvantná liečba u pacientov v štádiu IB, II alebo IIIA u nemalobunkového karcinómu pľúc s mutáciou EGFR. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie. Údaje o prežití pre osimertinib posilňujú bezprecedentné výsledky prežívania bez ochorenia ADAURA [DFS] a potvrdzujú jeho potenciál predĺžiť životy pacientov v počiatocnom štádiu ochorenia. Výsledky ADAURA poskytujú silný dôkaz, že osimertinib ponúka najlepšiu možnú starostlivosť pre pacientov s NSCLC s mutáciou EGFR v počiatocnom štádiu, ktorí historicky čelili vysokej miere recidívy a predtým nemali po operácii žiadne ciele možnosti. Aktualizované údaje prezentované na kongrese ESMO v roku 2022 ukázali, že u pacientov s ochorením štádia II/IIIA pri mediáne sledovania 44,2 mesiaca s osimertinibom (n = 233) a 19,6 mesiaca s placebom (n = 237), medián DFS bol 65,8 mesiacov (95 % IS, 54,4 – nevypočítateľné [NC]) pre osimertinib oproti 21,9 mesiaca (95 % IS, 16,6-27,5) pre placebo (HR, 0,23; 95 % CI, 0,18-0,30). Dáta z klinickej štúdie ADAURA poukazujú na jednoznačný benefit z adjuvantnej liečby osimertinibom. Bezpečnostný profil lieku je veľmi dobrý, čo je tiež dôležitý parameter pri adjuvantnej liečbe.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 30 pacientov ročne na Slovensku Nové liečivo má presne zadanú skupinu pacientov, pre ktorých je vysoko efektívne. Sú to pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s pozitívnymi aktivujúcimi mutáciami EGFR: delécia exónu 19 alebo mutácia exónu 21 (L858R).
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nad rámec SPC nie je používané hodnotené liečivo.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 	<ol style="list-style-type: none"> Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Žiadne, jedná sa o adjuvantnú liečbu pacienta. Iná ciele liečba sa v súčasnej klinickej praxi v adjuvancii nepoužíva. Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines.

<p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>4. Po absolvovaní adjuvantnej liečby nasleduje observácia v kompletnej remisii.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Hodnotené liečivo je predpisované na lekársky predpis na dobu jedného mesiaca klinickým onkológom. Liečivo si pacient vyberie vo verejnej lekárni. Liečba prebieha ambulantnou formou.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Hodnotená indikácia nemá porovnanie, pretože ciele možnosti adjuvantnej liečby táto skupina pacientov zatiaľ nemá a nikdy nemala.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvantná cieleňá liečba s osimertinibom je pilierom úspechu dosahovania kompletných remisii u tak náročne liečiteľného ochorenia, akým je karcinóm pľúc. Nevyužiť túto možnosť považujem za trestuhodné, nakoľko je celosvetová snaha dosiahnuť lepšie výsledky u tohto vysoko smrteľného ochorenia. • Preniesť liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe je cieľom každého klinického onkológa na Slovensku. • Implementáciu osimertinibu do adjuvantnej liečby považujem za veľmi potrebnú.
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hodnotené liečivo má prísne indikačné kritériá a po ich splnení by hodnotené liečivo mal mať možnosť predpisovať každý klinický onkológ.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<p>nie</p>
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: Tagrisso (osimertinib) je ireverzibilný EGFR-TKI tretej generácie s preukázanou klinickou aktivitou pri NSCLC, vrátane proti metastázam centrálného nervového systému. Tagrisso (osimertinib) sa použilo na liečbu takmer 700 000 pacientov vo všetkých jeho indikáciách na celom svete a v indikácii adjuvantnej liečby u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR (del19, L858R) je v súčasnosti nenahraditeľný.</p>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva OSI v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 výziev na opravu a prostredníctvom 2 žiadostí o súčinnosť (e-mail). Predmetnej indikácie sa týkala výzva na opravu č. 1 a obe žiadosti o súčinnosť. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 22: Výzva č. 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 21.3.2023	Dátum odpovede: 31.3.2023	
Zapracovanie dát z najnovšieho známeho DCO (2022) zo štúdie ADAURA.	DR v odpovedi dodal aktualizovaný FE model.	Odpoveď akceptujeme.
Dodanie modelu s dopadom na rozpočet vo forme Excel súboru.	DR v odpovedi dodal model dopadu na rozpočet.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 23: Žiadosť o súčinnosť č. 1 prostredníctvom e-mailu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zaslania žiadosti: 28.4.2023	Dátum odpovede: 5.5.2023	
DR bol oslovený so žiadosťou o objasnenie podielov následnej liečby a pacientov u ktorých sa vyskytli vzdialené metastázy a potreba liečby CNS.	DR v odpovedi uviedol, že podiely následnej liečby pochádzajú z konzultácie s odborníkom a podiely pacientov s metastázami a potrebou liečby CNS pochádzajú z publikácie štúdie ADAURA, ktorá nebola v čase podania žiadosti verejne dostupná.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 24: Žiadosť o súčinnosť č. 2 prostredníctvom e-mailu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zaslania žiadosti: 25.5.2023	Dátum odpovede: 1.6.2023	
DR bol oslovený s otázkou: Aký je zdroj percentuálnych podielov pacientov potrebných pri výpočte odhadovanej populácie pre liek Tagrisso v analýze dopadu na rozpočet v tabuľke č.3, FER, riadok 25 a 26 – pacienti v štádiu IB-IIIa EGFR (90%) a pacienti spĺňajúci podmienky indikačných obmedzení (IO) (91,86 %)?	DR v odpovedi objasnil že podiel pacientov štádií IB-IIIa pochádza z jeho odhadu na základe prieskumov v ČR a SR. Druhý podiel pochádza z vylúčenia podielu pacientov s ochorením EGFR+ a mutáciami na exóne 20 od pacientov s EGFR+ mutáciami 19 a 21.	Odpoveď akceptujeme.