

Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

27278

ATC skupina:

L01EB04 (L01XE35)

ŠÚKL kód:

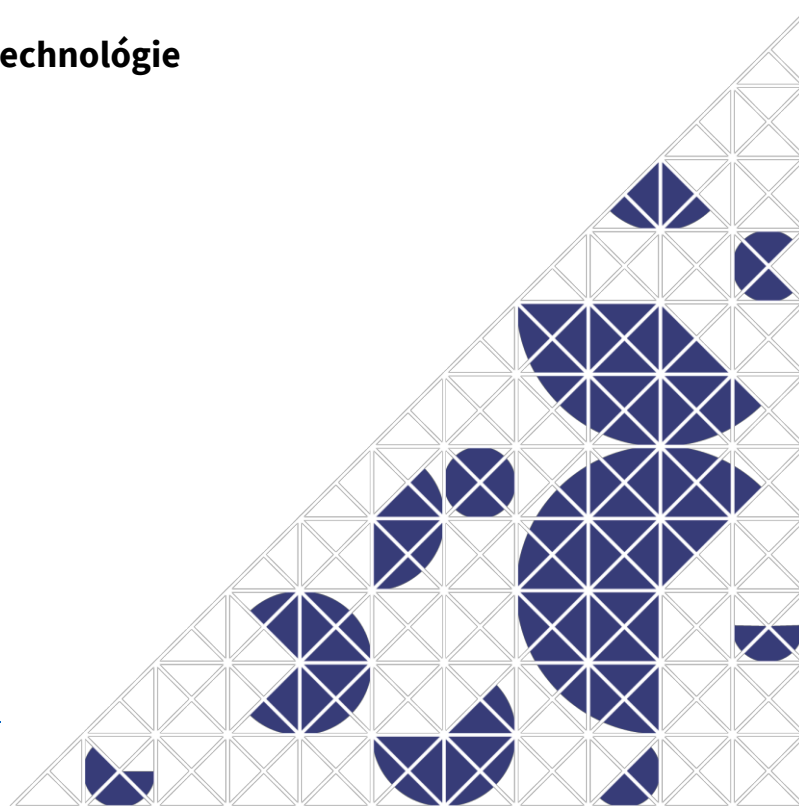
8020B

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: 35B /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.....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu.....	22
4.2. Klinická účinnosť.....	23
4.3. Bezpečnosť.....	29
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	33
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	33
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	33
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	42
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	45
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	46
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	46
6.2. Základný scenár predložený DR	46
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	48
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	58
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	58
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	58
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	60
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	60
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	60
9.6. Validita klinických štúdií	62

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie.	15
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA1	24
Tabuľka 5: Vybrané charakteristiky populácie v klinických štúdiách zahrnutých v NMA1.....	27
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie FLAURA v ukazovateli mortalita.....	27
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie FLAURA v ukazovateli morbidita.....	28
Tabuľka 8: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	35
Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	36
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD	38

Tabuľka 11: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa DR	40
Tabuľka 12: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa NIHO	41
Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR	43
Tabuľka 14: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	44
Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	44
Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	47
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	47
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	47
Tabuľka 19: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO	48
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky	49
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na obdobia	50
Tabuľka 22: Výzva číslo 1 v zmysle § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	61
Tabuľka 23: Výzva číslo 2 v zmysle § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	61
Tabuľka 24: Výzva číslo 3 v zmysle § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	61
Tabuľka 25: Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)	61
Tabuľka 26: NMA 1 INPLASY2020100059 checklist validity	62

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre terapiu EGFRm+ NSCLC v štádiu IV.....	17
Obrázok 2: Postup terapie non-neuroendokrinného karcinómu pľúc s prítomnosťou EGFR mutácií	18
Obrázok 3: Porovnávacia (porovnanie PFS u pacientov s ex19del) sieť viacerých liečebných postupov z NMA1 .	25
Obrázok 4: Porovnávacia Bayesova sieť viacerých liečebných postupov z NMA2.....	25
Obrázok 5: Porovnávacia sieť viacerých liečebných postupov z NMA3	26
Obrázok 6: Zmeny v celkovom zdravotnom stave/QoL a skóre fungovania od východiskových hodnôt až do ukončenia randomizovanej liečby.....	29
Obrázok 7: Nežiadúce udalosti v klinickej štúdii FLAURA	30
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene OSI v ukazovateli OS.....	36
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene AFA/ERLO/GEF v ukazovateli OS	36
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene OSI v ukazovateli PFS	37
Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ramene AFA/ERLO/GEF v ukazovateli PFS	37
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene OSI v ukazovateli TTD.....	39
Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene AFA/ERLO/GEF v ukazovateli TTD	39

Použité skratky

AE	Nežiadúca udalosť (<i>angl.</i> adverse event)
AFA	Afatinib
AIC	Akaikeho informačné kritérium (<i>angl.</i> Akaike information criterion)
ATP	Adenozíntrifosfát
BCRP	Proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (<i>angl.</i> breast cancer resistant protein)
BIC	Bayesovo informačné kritérium (<i>angl.</i> Bayes information criterion)
BRAF	Gén kódujúci B-Raf proteín
CADTH	Kanadský HTA inštitút (<i>angl.</i> Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health)
cfDNA	Voľná cirkulujúca DNA (<i>angl.</i> circulating free DNA)
CNS	Centrálna nervová sústava
CT	Počítačová tomografia (<i>angl.</i> computed tomography)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (<i>angl.</i> Common Terminology Criteria for Adverse Events)
ctDNA	Cirkulujúca tumorová DNA (<i>angl.</i> circulating tumor DNA)
DCO	Zber dát (<i>angl.</i> Data Cut-Off)
dg.	Diagnóza
DNA	Deoxyribonukleová kyselina

DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Metóda hodnotenia zdravotného stavu onkologických pacientov (<i>angl.</i> Eastern Cooperative Oncology Group performance status)
EGFR	Receptor epidermálneho rastového faktora
EGFRm+	Mutácia v géne receptora epidermálneho rastového faktora
EMA	Európska lieková agentúra (<i>angl.</i> European Medicines Agency)
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny (<i>angl.</i> European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ERLO	Erlotinib
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (<i>angl.</i> European Society for Medical Oncology)
ex19del	Delícia exónu 19
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GEF	Gefetinib
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravotným stavom (<i>angl.</i> health related quality of life)
CHOCHP	Chronická obštrukčná choroba pľúc
CHT	Chemoterapia
ICER	Inkrementálny pomer ceny a efektívnosti (<i>angl.</i> Incremental cost-effectiveness ratio)
ICI	Inhibítory imunitných kontrolných bodov
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (<i>angl.</i> intention to treat)
KM	Kaplan-Meierove
KRAS	Proteín ktorý je súčasťou EGFR signálnej dráhy (<i>angl.</i> Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
L858R	Substitučná bodová mutácia na exóne 21
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MRI	Zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie (<i>angl.</i> magnetic resonance imaging)
NGS	Sekvenovanie novej generácie
NICE	Anglický HTA inštitút (<i>angl.</i> National Institute for Health and Care Excellence)
NMA	Sieťová metaanalýza (<i>angl.</i> network meta analysis)
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	Nemalobunková rakovina pľúc (<i>angl.</i> Non-small cell lung cancer)
NÚ	Nežiadúce účinky
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (<i>angl.</i> overall survival)
OSI	Osimertinib
PCR	Polymerázová reťazová reakcia (<i>angl.</i> polymerase chain reaction)
PD-L1	Proteín programovanej bunkovej smrti 1
PFS	Prežívanie bez progresie (<i>angl.</i> progression free survival)
PSM	Model rozdeleného prežívania (<i>angl.</i> partition survival model)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (<i>angl.</i> quality-adjusted life year)
QT	Interval medzi Q a T vlnami na kardiograme
RCT	Randomizovaná klinická štúdia (<i>angl.</i> randomised clinical trial)
RDI	Relatívna intenzita dávky (<i>angl.</i> relative dose intensity)
RTG	Röntgen
SCLC	Malobunková rakovina pľúc (<i>angl.</i> Small cell lung cancer)
SoC	Štandard v liečbe (<i>angl.</i> Standard of care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (<i>angl.</i> summary of product characteristics)
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
T790M	Substitučná bodová mutácia na exóne 20
TKI	Inhibítoria tirozínkináz
TNM	Klasifikácia založená na veľkosti primárneho tumoru, infiltráciu uzlín a prítomnosti metastáz
TTD	Čas do ukončenia (<i>angl.</i> time to discontinuation)
VEGF	Vaskulárny endotelový rastový faktor
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (<i>angl.</i> World health organization)
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 liečba pacientov v prvej línii s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredná neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

Odôvodnenie

- Rakovina pľúc je závažné malígne ochorenie, ktorému sa pripisuje celosvetovo prvé miesto v počte úmrtí na onkologické ochorenia. Väčšina pacientov s rakovinou pľúc je diagnostikovaná v lokálne pokročilom, prípadne až metastatickom štádiu ochorenia, čo má negatívny vplyv na prognózu pacienta. Približne 80 % pacientov má nemalobunkový histologický typ ochorenia, pričom 19 % z nich má mutáciu v receptore epidermálneho rastového faktora. Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO) predstavuje osimertinib (OSI) liečivo prvej voľby pre túto skupinu pacientov (I, A). Klinický odborník zdôraznil, že osimertinib preukázal aj aktivitu u pacientov s metastázami v mozgu, čo je významný benefit pre túto skupinu pacientov.
- OSI bol porovnávaný s komparátormi erlotinib (ERLO) a gefitinib (GEF) v randomizovanej klinickej štúdii FLAURA.
 - OSI preukázal štatisticky významný prínos v ukazovateli celkového prežívania (OS) so zisteným HR 0,80 (95,05 % CI; 0,64-1,00; $p < 0,046$). Medián OS v ramene s OSI je 38,6 mesiacov a v ramene ERLO/GEF 31,8 mesiacov. V ramene s OSI došlo k úmrtiu u 56 % pacientov a v ramene ERLO/GEF ku 60 % pacientov.
 - OSI preukázal štatisticky významný prínos v prežívaní bez progresie (PFS). Zistené HR je 0,49 (95 % CI; 0,37-0,57; $p < 0,001$), pričom v ramene s OSI došlo ku progresii u 49 % pacientov a v ramene s ERLO/GEF u 74 % pacientov. Medián PFS v ramene s OSI je 18,9 mesiacov a v ramene ERLO/GEF 10,2 mesiacov.

Udávané percentá udalostí v ukazovateľoch OS a PFS nie sú porovnateľné, pretože pochádzajú z rozličnej dĺžky sledovania dát.

 - Bezpečnostné profily OSI a komparátorov v štúdii boli porovnateľné. Nežiaduce udalosti (AE z angl. adverse events) tretieho alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 42 % pacientov v ramene OSI a u 47 % pacientov v ramene s komparátormi.
 - OSI nepreukázal klinicky relevantné zlepšenie kvality života voči ERLO/GEF. Došlo však ku štatisticky významnému zlepšeniu v ukazovateľoch emocionálneho fungovania (8,79 vs. 4,91; $p = 0,004$) a sociálneho fungovania (7,66 vs. 1,74; $p < 0,001$).

DR dodal porovnanie OSI a AFA prostredníctvom sieťovej meta-analýzy (NMA1, z angl. network meta-analysis), pričom výsledky porovnania nepreukázali štatisticky významný rozdiel v účinnosti týchto intervencií. V ukazovateli OS nebol pozorovaný ani numerický rozdiel, v ukazovateli PFS bol pozorovaný numerický rozdiel v prospech OSI (HR = 0,6; 0,35-1,01). V NMA 1 neboli obsiahnuté ukazovatele bezpečnosti. Vzhľadom na nízku internú validitu je výsledok NMA1 spojený s neistotou.

- **Tagrisso pri požadovanej výške úhrady 4 728,36 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo Tagrisso ICUR voči AFA vo výške ■■■ eur/QALY, voči ERLO vo výške ■■■ eur/QALY a voči GEF vo výške ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota bola 54,3-tisíc eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viaceré závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje OSI ICUR voči AFA 685-tisíc eur/QALY, voči ERLO 182-tisíc eur/QALY a voči GEF vo výške 150-tisíc eur/QALY. Prahová hodnota pri komparátoroch ERLO a GEF je

54,3-tisíc eur a pri komparátore AFA 36,2-tisíc eur. OSI dosahuje klinický prínos ■■■ QALY voči komparátoru AFA a ■■■ QALY voči komparátorom ERLO a GEF.

Aby Tagrisso bolo nákladovo efektívne podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredná miera neistoty, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva najmä z modelovania terapeutických režimov v následnej liečbe, ktoré nemusia dostatočne odrážať reálnu klinickú prax, z použitia závislého modelovania v OS a z nízkej kvality FER a modelu.

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad vo výške ■■■ eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Pri splnení NIHO odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Tagrisso v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude v tretí rok vo výške ■■■ eur.

Odhadovaný dopad na rozpočet sa týka iba indikácie EGFRm+ NSCLC. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie na trh lieku Tagrisso.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.11.2022
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	22.3.2023 - 31.3.2023 (21.03.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 31.3.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	7.4.2023 – 5.5.2023 (6.4.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 5.5.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	18.5.2023 - 16.6.2023 (17.5.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 16.6.2023 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 v 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

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi EGFR mutáciami • MKCH-10¹: C34 • MeSH²: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR vo forme monoterapie v prvej línii liečby • Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr <p>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Osimertinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib je inhibítor tyrozínkináz určený na cieleňú systémovú liečbu ochorenia EGFRm+ NSCLC. Osimertinib má inhibičnú selektivitu voči mutovaným formám EGFR, čím má spomaliť delenie a šírenie rakovinových buniek • Osimertinib sa užíva vo forme tabliet perorálne v dávke 80 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity <p>MeSH: osimertinib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Afatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afatinib je inhibítor tyrozínkináz druhej generácie • Afatinib sa užíva jedenkrát denne perorálne v dávke 40 mg <p>Erlotinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib je inhibítor tyrozínkináz prvej generácie • Erlotinib sa užíva v perorálne v dávke 150 mg jedenkrát denne <p>Gefitinib</p>

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.

	<ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib je inhibítor tyrozínkináz prvej generácie • Gefetinib sa užíva jedenkrát denne perorálne v dávke 250 mg <p>MeSH: afatinib, erlotinib, gefitinib</p>
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30³, EORTC QLQ-LC13⁴ a CTSQ-16⁵
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. S tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁴ EORTC QLQ-LC13 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou pľúc (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module; dotazník má 13 otázok).

⁵ CTSQ – 16 = dotazník spokojnosti s liečbou rakoviny (z angl. Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire, dotazník má 16 otázok).

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.
- Vstupu od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov; 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).
- Vstupu od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

- 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 14.3.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a SÚKL.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 14.3.2023 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 odborníka. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MS) a kontrolované ďalšími (NK, LŠ, MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia SMC a 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 a hlavného odborníka MZ SR pre klinickú onkológiu. Následne boli kontaktovaní traja odborníci (6.4.2023), pričom dvaja boli zo špecializovaných centier pre liečbu pľúcnych malignít. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník zo špecializovaného centra.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 16.3.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili dve organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta a Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

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 hrađeným 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)

Pojem zhubný nádor pľúc (karcinóm pľúc, bronchogénny karcinóm, dg.C34 podľa MKCH-10) označuje závažné malígne ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách, alebo v pľúcnom parenchýme. Rakovina pľúc je druhým najčastejším sa vyskytujúcim typom rakoviny vo svete, pričom sa jej pripisuje prvé miesto v počte úmrtí na onkologické ochorenia. Približne 95 % všetkých pľúcnych nádorov sa dá zaradiť do jednej z dvoch skupín, buď do skupiny malobunkových karcinómov pľúc (*angl.* Small cell lung cancer, SCLC), prípadne do skupiny nemalobunkových karcinómov pľúc (*angl.* Non-small cell lung cancer, NSCLC) [1]. Zhruba 80 % z diagnostikovaných nádorov pľúc tvoria práve NSCLC. Tie sa ďalej klasifikujú na adenokarcinómy (vznikajú malígnou transformáciou žľazového epitelu produkujúceho hlien), epidermoidné (skvamózne) karcinómy (vyrastajú z buniek výstelky dýchacích ciest) a veľkobunkové karcinómy (nediferencované) [2, 3]. V prípade NSCLC (primárne u adenokarcinómov) sa stretávame často so somatickými mutáciami génov kódujúcich bunkové receptory. Najčastejšie sa pozorujú mutácie v génoch KRAS (29 % z NSCLC), EGFR (19 % z NSCLC), BRAF (5 % z NSCLC) [4]. Extenzívne sa vyskytujúce (a zároveň klinicky najvýznamnejšie) mutácie receptora epidermálneho rastového faktora (*angl.* Epidermal growth factor receptor, HER1/EGFR) sú: delécia lokalizovaná na exóne 19 (ex19del), ktorá sa pozoruje až v 90 % prípadov, a substitučná bodová mutácia na exóne 21 (L858R)[5, 6]. Tieto mutácie spôsobujú štruktúrne zmeny v doméne EGFR ktorá má tyrozínkinázovú aktivitu, čím tento receptor aktivuje signálne dráhy aj bez prítomnosti signálnej molekuly EGF. Inhibíciou týchto zmutovaných EGFR pôsobením tyrozínkinázových inhibítorov (TKI) dochádza ku zastaveniu fosforylácie substrátov zapojených do proliferácie a angiogenézy [7].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Medzi hlavné rizikové faktory spájané s rakovinou pľúc sú faktory životného štýlu a prostredia. Najvýznamnejším rizikovým faktorom je fajčenie, pričom až 80 % úmrtí na rakovinu pľúc sa spája s fajčením. Pasívne fajčenie taktiež prispieva ku vyššiemu riziku vzniku rakoviny pľúc. Ďalšie významné rizikové faktory pochádzajú zo životného a pracovného prostredia. Signifikantný vplyv má radónové zaťaženie, vystavenie karcinogénom ako azbestu, pilinám niektorých drevín, sadziám, zlúčeninám chrómu, kadmia a arzenu. Ku fyzikálnym vplyvom môžeme zaradiť vystavenie ionizujúcemu žiareniu [6]. Väčšina prípadov rakoviny pľúc je diagnostikovaná u pacientov vo veku 65 rokov a viac, pričom priemerný vek pri diagnostike dosahuje 70 rokov. Medziročne sa maximum incidencie posúva ku nižším vekovým skupinám [6, 8].

Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu definujú tri skupiny pacientov podľa rizika:

1. Vysoké riziko – fajčiari ktorí fajčili viac ako 20 cigariet/deň dlhšie ako 10 rokov; silní ex-fajčiari (interval ukončenia menej ako 10 rokov); po liečbe (a „vyliečení“) pľúcneho karcinómu bez časového obmedzenia
2. Stredné riziko – ostatní fajčiari nespĺňajúci kritéria vysokého rizika; pasívni fajčiari; pacienti s fibróznymi léziami na pľúcach a s chronickými zápalovými ochoreniami (chronická obštrukčná choroba pľúc, CHOCHP); profesionálna expozícia známym karcinogénom
3. Štandardné riziko – populácia nespĺňajúca uvedené kritéria, ktorá je však tiež zaťažená definovaným percentom vzniku ochorenia pri absencii uvedených rizík [9].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)

Väčšina pacientov s NSCLC navštívi lekára s príznakmi ako pretrvávajúci kašeľ, hrudníková infekcia, dyspnoe, chrčanie, vykašliavanie krvi, neustupujúca bolesť v oblasti hrudníka alebo ramien, zachrípnutie a postupná strata hlasu. Medzi ďalšie symptómy patria nešpecifické príznaky ako horúčka, strata chuti do jedla, nevysvetliteľný úbytok na hmotnosti, prípadne pocit únavy. Pacienti po diagnostike ochorenia sú klasifikovaní podľa závažnosti do jednej z prognostických skupín, čo umožňuje vybrať optimálny liečebný plán. Využíva sa takzvaná TNM klasifikácia (kde „T“ je rozsah primárneho nádoru, „N“ vyjadruje prítomnosť metastáz v regionálnych uzlinách a „M“ vyjadruje prítomnosť vzdialených metastáz) bronchogénneho karcinómu, podľa ktorej je zaradený do jedného zo štádií (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie.

Štádium	Skratka TNM	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
IIB	T1-2N1M0 alebo T3N0M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0 alebo T3N1M0 alebo T4N0-1M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz
IIIB	T1-2N3M0 alebo T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz
IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz

IVA	TnNm1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník
IVB	TnNm1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj:[8, 10], prevzaté z [11]

Väčšina pacientov s NSCLC je diagnostikovaná v lokálne pokročilom, prípadne až metastatickom štádiu ochorenia, čo má negatívny vplyv na prognózu pacienta. Podľa National Cancer Database (NCDB) bolo až 65,1 % novo diagnostikovaných pacientov s NSCLC medzi rokmi 1998 až 2006 v pokročilých štádiách III a IV. Ku symptómom pokročilejších štádií okrem vyššie spomenutých možno zaradiť aj Hornerov syndróm (prejavujúci sa miózou, ptózou očného viečka a enofthalmom) a syndróm hornej dutej žily, ktoré vznikajú dôsledkom utláčania okolitých štruktúr rastúcim nádorom [12]. Rakovinu pľúc v skorých štádiách môžeme označiť ako vyliečiteľnú. Pokročilejšie štádia sú však len liečiteľné. V prípade NSCLC je päťročné relatívne prežívanie nezávisle od štádia ochorenia na úrovni 28 %. V prípade lokálne pokročilého ochorenia je táto hodnota 37 % a v prípade metastatického len 6 % [13].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

V súčasnosti je diagnostika rakoviny pľúc založená na zobrazovacích metódach (RTG vyšetrenie hrudníka, CT, MRI) a na cyto-/histo-logickom potvrdení diagnózy (analýza spúta, biopsia pľúc). Napriek pokroku v diagnostike, stále je väčšina pacientov diagnostikovaná v pokročilých, príp. metastatických štádiách ochorenia. Neskorá diagnostika je zapríčinená najmä:

- Bezpríznakovosťou včasných štádií
- Nesprávnou interpretáciou príznakov, ktorá vedie ku priradeniu nesprávnej diagnózy (kašeľ, dýchavičnosť, bolesť na hrudníku a i.)
- Donedávna nepreukázaným prínosom skriningu rakoviny pľúc
- U chudobnejšej populácie je možným vplyvom obmedzeného prístupu k najmodernejším diagnostickým metódam [14].

Priradenie pacienta do rizikových skupín na základe anamnézy, rizika, má vplyv aj na postupy diagnostiky na primárnej a aj odbornej úrovni zdravotnej starostlivosti. V prípade všeobecného lekára sa v národných štandardoch pri pacientoch s vysokým rizikom odporúča odoslanie pacienta na pneumologické pracovisko, prípadne rovno do ústavného zariadenia. U pacientov so stredným rizikom sa odporúča najskôr dvojtzáždňová terapia (ATB, príp. iná) a následne rovnaký postup ako u pacientov s vysokým rizikom. Na odborných pracoviskách sa pri pacientoch so stredným rizikom odporúča RTG v dvoch projekciách, bronchoskopia do dvoch týždňov pri nedostatočnom odznení symptómov, resp. RTG nálezu v centrách RTG, asistovaná bronchoskopia v prípade periférnych lézií. V prípade skupiny s vysokým rizikom sa odporúčajú ešte komplexnejšie diagnostické postupy [9].

Výrazný vplyv na výber vhodného terapeutického režimu má stanovenie prítomnosti, prípadne neprítomnosti genetických mutácií. Na základe týchto výsledkov je možné posúdiť výber najvhodnejšej cielej liečby. V prípade potvrdenia mutácie EGFR, tak posúdiť výber vhodného TKI [4]. Na diagnostiku EGFR mutácií sa používajú molekulárno-genetické metódy, najrozšírenejšie sú kvantitatívne alelovo-špecifické metódy polymerázovej reťazovej reakcie v reálnom čase (rt-PCR). Ide o automatizované systémy s komerčne dostupnými diagnostickými súpravami. Diagnostiku je možné robiť z tkaniva (odobraté pri biopsii) alebo krvnej plazmy (spojené s väčšou nepresnosťou). Vzorky plazmy na genetické vyšetrenie sa označujú ako tzv. tekuté biopsie. Táto metodika sa bežne používa aj u nás. Novšie a senzitívnejšie metódy, ktoré dokážu redukovať nesprávne negatívne výsledky rt-PCR a absolútne kvantifikovať mutovanú DNA, sú digitálne PCR založené na emulznej PCR, ako napr. digitálna kvapková (angl. digital droplet) PCR (ddPCR) a BEAMing. Metóda BEAMing je dostupná aj na Slovensku, je však finančne náročnejšia. Metódy sú vyvinuté predovšetkým na detekciu mutácií z cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) v plazme. Čoraz rozšírenejšie, ale u nás stále málo dostupné, sú metódy sekvenovania ďalšej generácie, tzv. NGS [15].

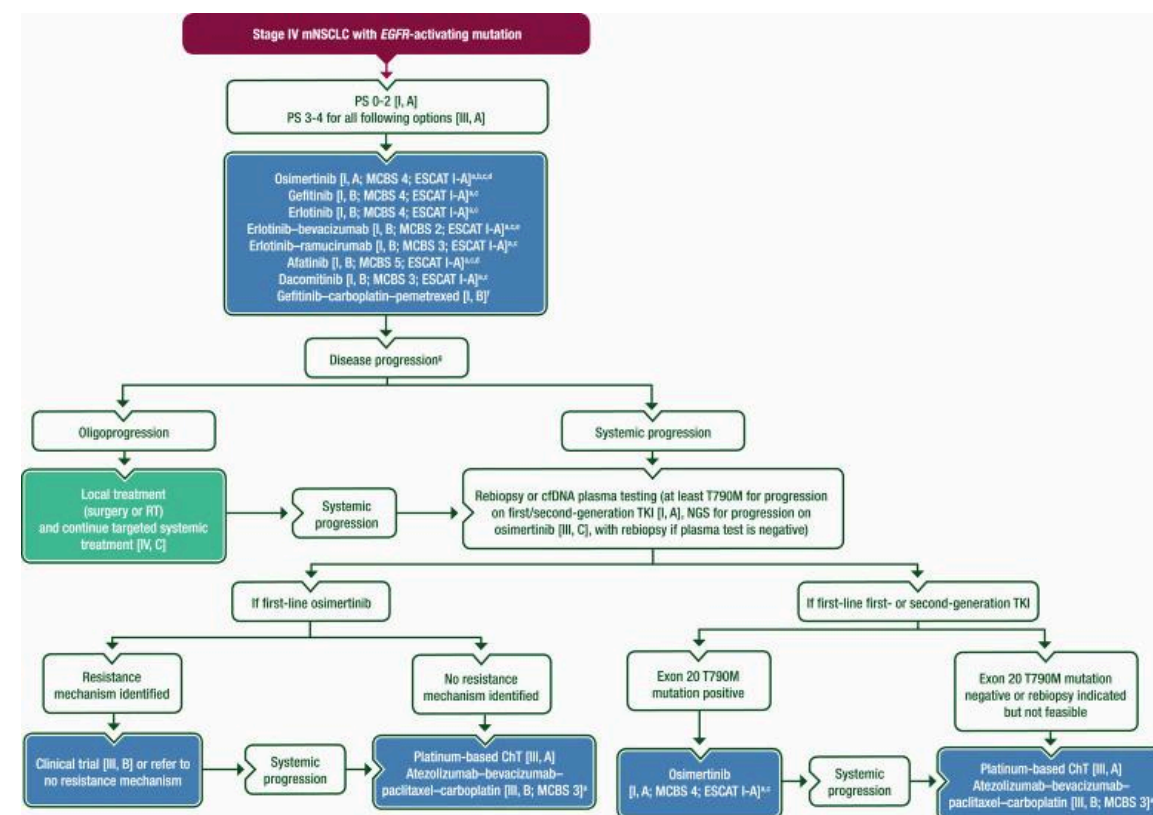
Liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania

V prípade neresekovateľného lokálne pokročilého nádoru Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu **ESMO** odporúča, v prvej línii podávanie chemoterapie, rádioterapie, prípadne chemorádioterapie (súbežné podávanie chemoterapie a rádioterapie), po posúdení komorbidít a fyzického stavu pacienta. U pacientov, ktorých ochorenie neprogredovalo v priebehu liečby platinovými derivátmi, a u ktorých sa zistí expresia kontrolného bodu PD-L1, sa odporúča konsolidačné podávanie inhibítora imunitných kontrolných bodov (ICI), durvalumabu v priebehu 1 – 42 dní po ukončení chemorádioterapie [16]. Liečivo durvalumab je na Slovensku kategorizované [17]. V prípade neresekovateľných nádorov s potvrdenými EGFR mutáciami v pokročilom štádiu III je situácia komplikovanejšia, vzhľadom na nedostatok informácií a účinnosti TKI a v prípade vzácnejších mutácií EGFR, nemožno odporúčania pre štádium IV jednoducho extrapolovať na pokročilejšie štádia III ochorenia [18]. V roku 2022 panel ESMO expertov v prípade podskupiny EGFRm+ neoperovateľného štádia III dospel ku konsenzu, že neodporúča použitie konsolidačnej ICI terapie po kuratívnej chemorádioterapii, a rovnako sa zhodli v tom, že v súčasnosti nie je rola EGFR TKI v terapii pred, počas a ani po rádioterapii [19].

V prípade štádia IV s potvrdenými metastázami v ESMO odporúčaniach (Obrázok 1) na prvolíniovú terapiu NSCLC s EGFR mutáciami sa preferuje osimertinib, špeciálne u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme. Ak osimertinib nie je dostupný, tak sa akceptujú liečivá z prvej/druhej generácie TKI – erlotinib, gefitinib, afatinib a dacomitinib. Ďalšie terapeutické možnosti zahŕňujú kombinovanú terapiu EGFR TKI s platinovými derivátmi prípadne s liečivami obmedzujúcimi angiogénu, napr. bevacizumab alebo ramucirumab [20]. V prípade zlyhania prvolíniovej terapie s osimertinibom sa odporúča upraviť management terapie podľa charakteristík pacienta, genetických vyšetrení a prístupu ku klinickým skúškam. Jednou z možností je zváženie štandardnej chemoterapie na báze platinových derivátov, iných TKI, po potvrdení T790M mutácie terapia osimertinibom, prípade imunoterapie. V prípade potvrdenia vzácnejších EGFR mutácií, sa odporúča zvážiť možnosti TKI a pri inzercii exónu 20 sa odporúča v prvej línii chemoterapia na báze platiny [19].

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre terapiu EGFRm+ NSCLC v štádiu IV



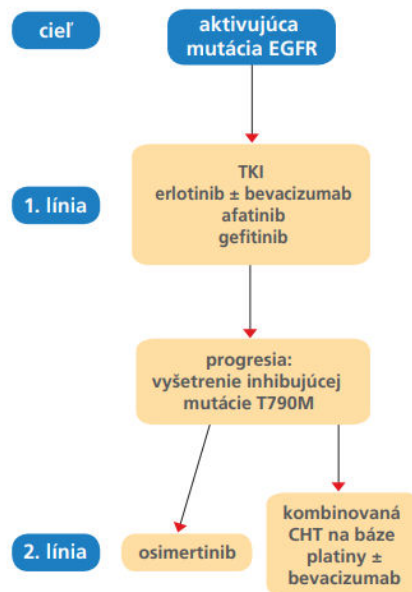
Zdroj: [20]

Klinická prax na Slovensku

Podľa **národnej smernice** z roku 2016 pri cielej liečbe non-neuroendokrinného karcinómu pľúc IV štádia s prítomnou EGFR mutáciou sa v prvej línii odporúča terapia TKI (erlotinib, príp. kombinácia s bevacizumabom,

afatinib, gefitinib)(Obrázok 2). Podmienkou je potvrdenie aktivujúcich mutácií EGFR jednou z certifikovaných metód. Liečba prebieha do progresie ochorenia, resp. do prejavov vážnej toxicity (stupeň závažnosti 3-4), ktorá neodznieva ani po redukcii dávky a výrazne zhoršuje kvalitu života. Pri druholíniovej terapii sa najskôr musí stanoviť prítomnosť mutácie definujúcej rezistenciu na TKI v prvej línii (rebiopsia, resp. cfDNA). Ak je prítomná mutácia T790M, tak sa v druhej línii pokračuje v terapii za použitia osimertinibu. Ak sa táto mutácia nepotvrdí, tak sa pokračuje v kombinovanej chemoterapii na báze platiny s cytostatikom 3. generácie, prípadne v kombinácii s bevacizumabom. V prvej línii je možné využiť aj kombinovanú terapiu derivátom platiny s monoklonálnou protilátkou proti EGFR+ gemcitabín. V prípade pokročilého, neoperovateľného štádia sa odporúčajú režimy na bázy platiny a kombinácie s liekom s efektivitou pri NSCLC [9].

Obrázok 2: Postup terapie non-neuroendokrinného karcinómu pľúc s prítomnosťou EGFR mutácií



Zdroj: [9]

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)

Osimertinib (OSI) je liečivo zo skupiny inhibítorov tyrozínkináz tretej generácie. Mechanizmus účinku OSI je založený na ireverzibilnej, selektívnej inhibícii zmutovaných foriem EGFR. Liečivo sa viaže kovalentnou väzbou na EGFR kinázu, konkrétne na zvyšok cysteínu-797, na aktívnom mieste pre ATP. Inhibíciou sa ovplyvňujú viaceré intracelulárne signálne dráhy (napr. RAS/RAF/MEK/ERK, JAK1/2/STAT3) ovplyvňujúce proliferáciu, bunkový cyklus a prežívanie buniek.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia lieku Tagrisso 30 x 80 mg filmom obalených tabliet určených na perorálne použitie. Liek sa užíva v dávke 80 mg jedenkrát denne, pričom DR predpokladá užívanie do progresie, prípadne do neprijateľnej toxicity [15]. Pri zvažovaní použitia lieku Tagrisso je dôležité u všetkých pacientov určiť pozitívny stav mutácie EGFR. Validovaný test sa má uskutočniť s použitím nádorovej DNA získanej zo vzorky tkaniva alebo cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) získanej zo vzorky plazmy [21].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [21, 22]

Tagrisso dostal podmienené schválenie EMA vo februári roku 2016. Následne bolo v máji roku 2017 toto podmienené schválenie zmenené na plné. Tagrisso nemá v navrhovanej indikácii orphan dezignáciu. Aktuálne má Tagrisso tri schválené indikácie v monoterapii:

- Na adjuvantnú liečbu po úplnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) štádia IB – IIIA, ktorých nádory vykazujú delécie exónu 19 alebo substitučné mutácie exónu 21 (L858R) receptora epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor receptor, EGFR)
- Na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR
- Na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M

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

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu prvej línie dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC), s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ)

Navrhovaná indikácia je v súlade s EMA registráciou.

3.2.4. Komparátory (B0001)

Držiteľ registrácie považuje za relevantné tri komparátory, a to afatinib (AFA), erlotinib (ERLO) a gefitinib (GEF). NIHO považuje výber týchto komparátorov za vhodný, keďže sú v zhode s medzinárodnými a národnými odporúčaniami v prípade metastatického ochorenia (štádium IV). V prípade pokročilých, neoperovateľných štádií III však ako relevantné komparátory, na základe ESMO odporúčaní, pripadajú do úvahy aj terapeutické postupy na báze chemorádioterapie, prípadne rádioterapia a chemoterapia. Oslovený klinický odborník nezmienil používanie iných chemoterapeutických režimov v predmetnej indikácii.

Inhibítory tyrozínkináz sa rozdeľujú do troch generácií:

- Inhibítory prvej generácie – sú to reverzibilné, ATP kompetitívne inhibítory tyrozínkinázovej domény EGFR. Do tejto skupiny sa zaraďuje gefitinib, erlotinib a icotinib.
- Inhibítory druhej generácie – vyvinuté s cieľom prekonania rezistencie na prvú generáciu. Ide o ireverzibilné inhibítory s veľakrát duálnym molekulovým cieľom. Do tejto skupiny zaraďuje napríklad afatinib.
- Inhibítory tretej generácie – ide o ireverzibilné inhibítory, ku ktorým sa zaraďuje aj posudzovaný osimertinib.

DR uvádza, že na základe expertného určenia je 50 % zastúpenie afatinibu, 40 % erlotinibu a 10 % gefitinibu v terapii [15].

Afatinib patrí do druhej generácie inhibítorov TKI. Ide o ireverzibilný inhibítor EGFR. Na Slovensku je kategorizovaný vo forme tabliet v troch silách 20 mg, 30 mg a 40 mg. Podľa indikačného obmedzenia sa môže používať na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s dokázanými EGFR mutáciami, ktorí neboli predtým liečení EGFR TKI (hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu ZP). DR predpokladá podávanie AFA v dávke 40 mg denne, čo je v súlade s dávkovaním v SPC. Podľa SPC je odporúčaná dávka 40 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo kým pacient AFA už viacej netoleruje [17, 23, 24].

Erlotinib zo skupiny prvej generácie TKI inhibítorov je reverzibilný inhibítor EGFR. Na Slovensku je kategorizovaný vo forme tabliet v dvoch silách, 100 mg a 150 mg od viacerých výrobcov. Erlotinib je okrem iného indikovaný v prvej línii liečby pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým EGFRm+ NSCLC. Podľa DR sa má podávať každý deň v dávke 150 mg, čo je v súlade s SPC. Podľa SPC je dĺžka užívania podľa odporúčania lekára [17, 23, 25].

Gefitinib je opäť zástupca prvej generácie inhibítorov TKI, vykazujúci reverzibilnú kompetitívnu inhibíciu EGFR. Na Slovensku je kategorizovaný vo forme tabliet o sile 250 mg. Gefitinib je indikovaný na prvolíniovú liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR a taktiež u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie. DR predpokladá podávanie každý deň v dávke 250 mg, čo je v súlade s SPC. Podľa SPC je dĺžka užívania podľa odporúčania lekára [17, 23, 26].

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Tagrisso (osimertinib) 80 mg je na Slovensku hradený v indikácii:

- Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s pozitívnou mutáciou EGFR T790M s progresiou na predchádzajúcej liečbe EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

DR nežiadal v minulosti o kategorizáciu lieku v posudzovanej indikácii.

Podľa ZKL je úhrada zdravotnej poisťovne 4 728,36 € za balenie lieku Tagrisso tbl flm 30x1x80 mg (blis.AL/AL-perf.) (ŠÚKL kód 8020B) [17, 17].

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu v indikácii prvej línii EGFRm+ NSCLC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, vo výške 4 728,36 € za balenie lieku Tagrisso, čo predstavuje zľavu 0 % oproti úhrade v ZKL [15].

Stav v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 10/2020 vydal pozitívne odporúčanie v indikácii liečba dospelých pacientov v prvej línii lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc s aktivujúcimi EGFR mutáciami [27].

- V Českej republike SÚKL vydal taktiež pozitívne odporúčanie (5/2021) a to v indikácii: Osimertinib je hrađený v monoterapii u dospelých pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB⁷) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých bola validovaným laboratórnym testom v referenčnom laboratóriu preukázaná prítomnosť:
 - 1) Mutácie EGFR T790M, u pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítormi tyrozínkináz EGFR
 - 2) Aktivujúca mutácia EGFR, v prvej línii u pacientov doteraz neliečených pre pokročilé ochorenie.

Pre obe indikácie ďalej platí: Liečba je hrađená pre pacientov so stavom výkonnosti (PS) 0-1 podľa ECOG. Pacienti nemajú symptomatické CNS metastázy. Liečba je hrađená do progresie ochorenia [28].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [15]

DR predpokladá prínos osimertinibu v prvej línii terapie u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením s EGFRm+ na základe výsledkov klinickej štúdie FLAURA (NCT02296125), v ktorej bol osimertinib porovnaný s predchádzajúcimi generáciami TKI, konkrétne s gefitinibom a erlotinibom. DR očakáva zlepšenie v ukazovateľoch prežívania bez progresie (PFS), celkové prežívanie (OS) a taktiež táto štúdia podľa DR preukázala prínos týkajúci sa PFS aj v priebehu následných línii liečby. Osimertinib by mal mať prínos aj v bezpečnosti terapie. Taktiež DR na podklade tejto štúdie predpokladá zlepšenie PFS špeciálne na podskupine pacientov s metastázami v CNS.

DR predpokladá rovnakú účinnosť všetkých troch komparátorov na základe predložených dvoch sieťových meta-analýz – NMA2 a NMA3. Tým pádom DR aplikuje klinické ukazovatele OS a PFS ramena SoC štúdie FLAURA aj na komparátor AFA.

⁷ pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

4. Hodnotenie klinického prínosu

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

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba OSI preukázala v štúdií FLAURA štatisticky významný prínos v OS a v PFS oproti ERLO/GEF u pacientov s EGFR+ NSCLC.

Liečba OSI predĺžila medián OS o 6,8 mesiaca voči liečbe ERLO/GEF. Medián sledovania v ramene OSI bol 35,8 mesiacov a v ramene ERLO/GEF 27,0 mesiacov. Zistené HR = 0,80 (95,05 % CI; 0,64 – 1,00; $p = 0,046$). V ramene s OSI došlo k úmrtiu 56 % pacientov a v ramene ERLO/GEF ku 60 % pacientov. Preukázal sa prínos v ukazovateli OS.

OSI predĺžil medián PFS o 8,7 mesiacov oproti komparátorom. Medián sledovania v ramene OSI bol 15,0 mesiacov a v ramene ERLO/GEF 9,7 mesiacov. Zistené HR = 0,46 (95 % CI; 0,37- 0,57; $p < 0,001$). Ku progresii došlo u 49 % pacientov v ramene s OSI a u 74 % v ramene ERLO/GEF.

Bezpečnostné profily OSI a komparátorov v štúdií boli porovnateľné. AE tretieho alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 42 % pacientov v ramene OSI a u 47 % pacientov v ramene s komparátormi.

OSI nepreukázal klinicky relevantné zlepšenie kvality života voči ERLO/GEF. Došlo však ku štatistickému zlepšeniu v ukazovateľoch emocionálneho fungovania (8,79 vs. 4,91; $p = 0,004$) a sociálneho fungovania (7,66 vs. 1,74; $p < 0,001$).

Sieťová meta-analýza (NMA1) porovnávala OSI s AFA, pričom výsledky porovnania nepreukázali štatisticky významný rozdiel v účinnosti týchto intervencií. V ukazovateli OS nebol pozorovaný ani numerický rozdiel, v ukazovateli PFS bol pozorovaný rozdiel v prospech OSI (HR = 0,6; 0,35-1,01). V NMA1 neboli obsiahnuté ukazovatele bezpečnosti. Vzhľadom na nízku internú validitu je výsledok NMA1 spojený s neistotou.

DR predpokladá rovnakú účinnosť AFA a GEF/ERLO na základe predložených NMA2 a NMA3. Tento predpoklad sme neakceptovali. Žiadne z týchto nepriamych porovnaní nezodpovedá výskumným otázkam (PICO), keďže neobsahujú hodnotenú intervenciu OSI a preto nie sú obsahom tohto hodnotenia.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidity

Prežívanie bez progresie (*angl.* progression-free survival, **PFS**) je čas od randomizácie do dátumu objektívnej progresie ochorenia alebo úmrtia (z akejkoľvek príčiny v prípade, že nedošlo ku progresii) bez ohľadu na to, či účastník odstúpil od randomizovanej liečby alebo dostal inú protirakovinovú liečbu pred progresiou.

Kvalita života

Kvalita života meraná za pomoci EORTC dotazníka s modulmi QLQ-C30 a QLQ-LC13.

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

EORTC QLQ-LC13 je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou pľúc (*angl.* European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie [29, 30,31, 31]

Zahrnuté boli RCT, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy III u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým EGFRm+ NSCLC. Komparátorom v štúdiu mohla byť v súlade s PICO monoterapia AFA, GEF, ERLO. FLAURA bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia, ktorej základné parametre sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). DR túto štúdiu predložil vo farmako-ekonomickom rozbere.

V rámci výzvy č. 2 sme DR požiadali aby predložil priame, prípadne nepriame porovnanie relevantného komparátora AFA s intervenciou OSI. DR predložil plné znenie NMA3 a zároveň uviedol, že v modeli je implementovaný alternatívny scenár predpokladajúci vyššiu účinnosť AFA voči GEF využívajúci údaje zo štúdie LUX-Lung 7.

DR vo FER popisuje sieťovú meta-analýzu NMA1, ktorá obsahuje nepriame porovnanie OSI a AFA. Problémom pri NMA1 je interná validita, keďže SoC predstavovala v jednotlivých štúdiách rôzne liečivá (ERLO, GEF, Icotinib). DR predložil taktiež nepriame porovnanie NMA2, ktorá porovnávala prvú, druhú generáciu TKI (ERLO, GEF, AFA, icotinib) a rôzne chemoterapeutické režimy. Rovnako aj predložená NMA3 porovnávala ERLO, GEF a AFA. Vzhľadom na to, že predložené NMA2 a NMA3 neobsahujú hodnotenú intervenciu OSI a teda nespĺňajú kritériá definované v PICO, nezahrnuli sme ich do hodnotenia klinickej účinnosti.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02296125	FLAURA	OSI	ERLO/GEF	556 (279:277)	12/2022

Zdroj: [29]

Popis klinickej štúdie FLAURA a NMA [29, 30, 31]

Základná charakteristika štúdie FLAURA

FLAURA je dvojito zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III, posudzujúca účinnosť a bezpečnosť OSI voči štandardnej terapii (*angl.* standard of care, SoC), v tomto prípade ERLO a GEF. Pacienti boli stratifikovaní podľa mutačného stavu EGFR (ex19del alebo L858R) a rasy (ázijská a neázijská) a boli náhodne rozdelení v pomere 1:1. V intervenčnom ramene bolo podávaných 80 mg OSI jedenkrát denne, ktorého dávka sa pri určitých okolnostiach mohla znížiť na 40 mg za deň. V ramene s komparátorom bol podávaný buď GEF v dávke 250 mg denne, alebo ERLO v dávke 150 mg jedenkrát denne. V porovnávacom ramene dostávalo 66 % pacientov GEF a 34 % ERLO. Hlavnými ukazovateľmi boli medián PFS a percentuálny podiel pacientov v stave pred progresiou v 6., 12. a 18. mesiaci. Ku

sekundárnym ukazovateľom patrí celkové prežívanie (*angl.* overall survival, OS). Pacienti užívajúci EGFR TKI komparátor mali po progresii ochorenia možnosť zmeniť liečbu na OSI v otvorenom sledovaní za predpokladu, že pri testovaní vzoriek nádoru sa preukázala pozitivita mutácie T790M. V ramene s OSI dostalo následnú liečbu 133 pacientov (48 %) a v ramene s komparátormi 180 pacientov (65 %). Zo skupiny pacientov užívajúcich OSI ako prvolíniovú terapiu pokračovalo 29 % pacientov v užívaní OSI v následnej terapii, zo skupiny pacientov užívajúcich komparátory v prvej línii prešlo na užívanie OSI 47 % pacientov. Posledný dohľadný *cut-off* dát je z 6/2019. Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Nepriame porovnania zahrnuté vo FER

NMA1 INPLASY2020100059 [31]

NMA1 porovnáva účinnosť viacerých EGFR TKI a chemoterapie s alebo bez inhibítorov vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF). Spolu bolo do porovnávania zahrnutých desať rôznych terapeutických stratégií. NMA analyzuje devätnásť RCT (fázy II a III) a celkovo zahŕňa 5450 pacientov s EGFRm+ NSCLC v pokročilom štádiu. Porovnávací sieť je na obrázku nižšie (Obrázok 3). Všetky RTC spolu so základnou charakteristikou sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). NMA1 porovnávala ukazovatele PFS a OS. V NMA sa terapia prvou generáciou EGFR TKI (ERLO, GEF, Icotinib) označuje ako SoC.

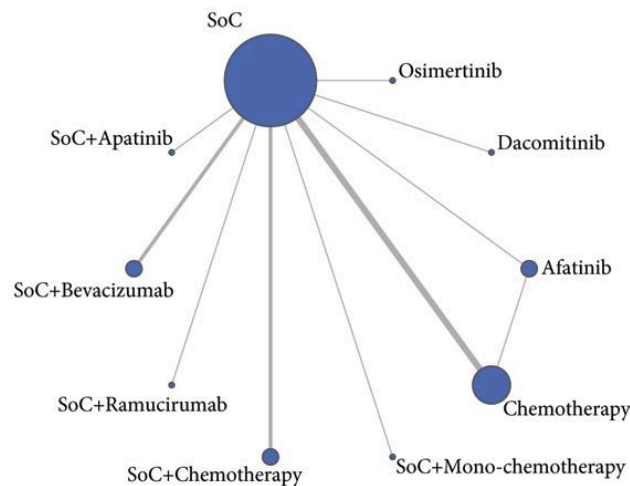
Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA1

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia ¹	Komparátor ¹	Počet pacientov
NCT02296125	FLAURA	OSI	SoC (ERLO/GEF)	556 (279:277)
NCT01774721	ARCHER1050	Dacomitinib	SoC (GEF)	452 (227:225)
NCT01466660	LUX-LUNG-7	AFA	SoC (GEF)	319 (160:159)
JapicCTI-111390	JO25567	SoC (ERLO) + bevacizumab	SoC (ERLO)	152 (75:77)
UMIN000017069	NEJ026	SoC (ERLO) + bevacizumab	SoC (ERLO)	224 (112:112)
NCT02759614	CTONG-1509	SoC (ERLO) + bevacizumab	SoC (ERLO)	311 (157:154)
NCT02411448	RELAY	SoC (ERLO) + ramucirumab	SoC (ERLO)	449 (224:225)
NCT02824458	ACTIVE	SoC (GEF) + apatinib	SoC (GEF)	313 (157:156)
NCT01469000	JMIT	SoC (GEF) + ChT	SoC (GEF)	191 (126:65)
UMIN000006340	NEJ009	SoC (GEF) + ChT	SoC (GEF)	342 (170:172)
CTRI/2016/08/007149	-	SoC (GEF) + ChT	SoC (GEF)	350 (174:176)
NCT02148380	-	SoC (GEF) + ChT	SoC (GEF)	81 (40:41)
NCT01719536	CONVINCE	SoC (Icotinib)	ChT	285 (148:137)
NCT01342965	ENSURE	SoC (ERLO)	ChT	217 (110:107)
NCT00446225	EURTAC	SoC (ERLO)	ChT	173 (86:87)
NCT00874419	OPTIMAL	SoC(ERLO)	ChT	154 (82:72)
UMIN000000539	WJTOG3405	SoC (GEF)	ChT	172 (86:86)
NCT00949650	LUX-LUNG-3	AFA	ChT	345 (230:115)
NCT01121393	LUX-LUNG-6	AFA	ChT	364 (242:122)

¹Pod označením SoC sa v NMA1 myslí prvá generácia EGRF TKI (ERLO/GEF/icotinib)

Zdroj:[31]

Obrázok 3: Porovnávacia (porovnávanie PFS u pacientov s ex19del) sieť viacerých liečebných postupov z NMA1



Zdroj: [3131]

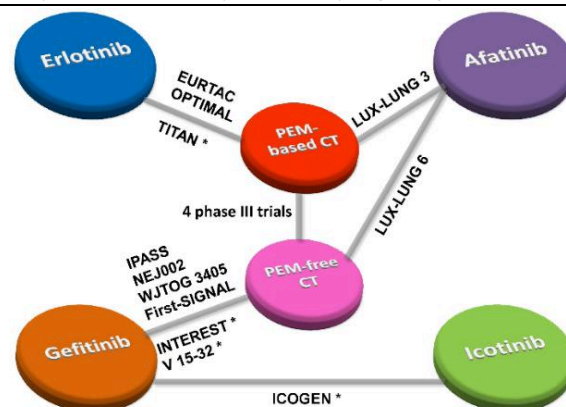
LUX-Lung-7

LUX-Lung 7 bola randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia fázy IIB, ktorej sa zúčastnilo 319 pacientov s EGFRm+ NSCLC v štádiu IIIB^a a IV. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do dvoch ramien, v ktorých dostávali buď AFA alebo GEF. Do štúdie sa mohli zapojiť pacienti, ktorí nedostávali predchádzajúcu terapiu na báze chemoterapie, alebo liečiv účinkujúcich na EGFR a zároveň aj pacienti s neaktívnymi metastázami v mozgu. Jednými z hlavných ukazovateľov štúdie boli PFS a OS. V čase zberu dát (8/2015) došlo ku progresii ochorenia u 69 % pacientov v ramene s AFA a ku 75 % v ramene s GEF. PFS bolo významne dlhšie v ramene s AFA, pričom zistená hodnota PFS HR bola 0,73 (95 % CI; 0,57-0,95; $p = 0,017$) [32]. V ukazovateli OS (DCO 4/2016) nepreukázal AFA štatisticky významné zlepšenie OS HR 0,86 (95 % CI; 0,66-1,12; $p = 0,2580$) [33].

NMA2 Liang et al. (2014) [30]

NMA2 porovnáva štyri TKI, konkrétne ERLO, GEF, AFA a Icotinib. NMA neobsahuje hodnotenú intervenciu OSI. NMA porovnávala dvanásť RCT fázy III a celkovo zahŕňa 1821 pacientov s EGFRm+ NSCLC. Vybrané boli štúdie, ktoré zahŕňali pacientov s EGFRm+ NSCLC v štádiu III alebo IV, ktoré nebolo možné liečiť chirurgicky alebo rádioterapiou. Porovnávacia sieť je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Porovnávacia Bayesova sieť viacerých liečebných postupov z NMA2



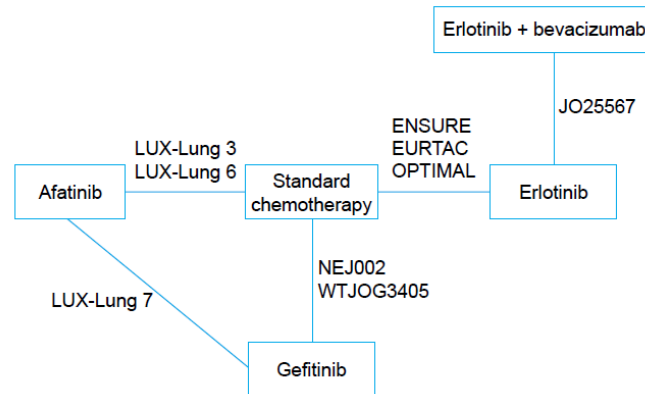
Zdroj: [30]

⁸ pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

NMA3 Batson et al. (2017) [34]

NMA3 porovnáva porovnávala tri TKI (AFA, ERLO a GEF), štandardnú chemoterapiu a kombináciu ERLO + bevacizumab. NMA neobsahovala posudzovanú intervenciu OSI. NMA analyzuje výsledky deviatich RCT, do ktorých boli zapojení pacienti s EGFRm+ NSCLC v štádiu IIIB⁹ a IV. Porovnávací sieť je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Porovnávací sieť viacerých liečebných postupov z NMA3



Zdroj: [34]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie FLAURA boli zahrnutí dospelí pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí neboli vhodní na chirurgickú terapiu alebo na rádioterapiu. Pacienti museli mať dokázanú jednu z mutácií EGFR, buď ex19del, alebo L858R. Pacienti museli mať minimálnu očakávanú dĺžku života aspoň 12 týždňov a výkonnostný stav podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) 0 alebo 1.

Vylúčení boli pacienti, ktorí dostávali nejakú formu systematickej protirakovinovej terapie na pokročilý NSCLC. Taktiež aj pacienti, ktorí už dostávali EGFR-TKI. Vylúčení boli pacienti so symptomatickými a nestabilnými mozgovými metastázami (s výnimkou pacientov, ktorí ukončili definitívnu liečbu, neužívajú steroidy a majú stabilný neurologický stav aspoň 2 týždne po ukončení definitívnej terapie a liečby steroidmi). Vylúčení boli tiež pacienti s faktormi ktoré by zvyšovali riziko predĺženia QT intervalu, pacienti s hypertenziou, ktorá nie je pod kontrolou a s vážnymi infekciami.

NMA1 INPLASY2020100059

Do NMA sa zaradili RCTs s pacientami s pokročilými štádiami EGFRm+ NSCLC. V NMA boli zahrnuté len štúdie s pacientami s mutáciami ex19del a L858R. Boli vyradené štúdie, ktoré neskúmali prvoliniovú terapiu TKI.

Opis populácie zo štúdií

Medián veku pacientov v štúdiu FLAURA bol 64 rokov. Zastúpenie mužov predstavovalo 36 %, respektíve 38 % v ramene s komparátormi. Z populácie zahrnutej v štúdiu bolo 62 % ľudí ázijskej rasy. Podiel ľudí so štádiom lokálne pokročilého ochorenia tvoril v oboch ramenách len 5%. Z pohľadu identifikovanej mutácie pri randomizácii 63 % ľudí malo ex19del a zbytok L858R. Výkonnostný stav (podľa WHO) 0 malo 41 % účastníkov štúdie a stav 1 malo 59 %.

NMA1 INPLASY2020100059

Medián veku pacientov z RCT ktoré sú obsahom NMA1 bol od 54,0 do 70,9 rokov. Okrem jednej štúdie bolo zastúpenie žien v RCT vyššie ako mužov. Väčšina analyzovaných RCT obsahovala populáciu ázijského etnika. Klinické štúdie v NMA zahŕňali väčšinou pacientov v lokálne pokročilom, neoperovateľnom štádiu IIIB⁹, prípade v metastatickom štádiu IV. Podrobné charakteristiky populácií v klinických štúdiách zobrazuje tabuľka nižšie (Tabuľka 5)[31].

⁹ pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

Tabuľka 5: Vybrané charakteristiky populácie v klinických štúdiách zahrnutých v NMA1

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Medián veku	Podiel žien (%)	Etnicita ¹	Štádium ²
NCT02296125	FLAURA	64/64	63,8/62,1	A + NA	IIIB/IV
NCT01774721	ARCHER1050	62/61	64,3/55,6	A + NA	Pokročilé š.
NCT01466660	LUX-LUNG-7	63/63	56,9/66,7	A + NA	IIIB/IV
JapicCTI-111390	JO25567	67/67	60,0/66,2	A	IIIB/IV
UMIN000017069	NEJ026	67/68	63,4/65,2	A	IIIB/IV/rekurentný
NCT02759614	CTONG-1509	57/59	61,8/62,3	A	IIIB/IV/rekurentný
NCT02411448	RELAY	65/64	62,9/63,1	A + NA	IV
NCT02824458	ACTIVE	57/60	58,0/60,3	A	IIIB/IV
NCT01469000	JMIT	62/62	65,1/63,1	A	IV/rekurentný
UMIN000006340	NEJ009	64,8/64,0	67,1/62,8	A	-
CTRI/2016/08/007149	-	54/56	49,4/47,2	A	Paliatívna
NCT02148380	-	-	62,5/56,1	A	IIIB/IV
NCT01719536	CONVINCE	56/56	70,9/69,3	A	IIIB/IV
NCT01342965	ENSURE	57,5/56	61,8/60,7	A	IIIB/IV
NCT00446225	EURTAC	65/65	67,4/78,2	NA	IIIB/IV/ rekurentný
NCT00874419	OPTIMAL	57/59	58,5/59,7	A	IIIB/IV/ rekurentný
UMIN000000539	WJTOG3405	64/64	68,6/69,8	A	IIIB/IV
NCT00949650	LUX-LUNG-3	61,5/61	63,9/67,0	A+NA	IIIB/IV
NCT01121393	LUX-LUNG-6	58/58	64,0/68,0	A	IIIB/IV

¹A = ázijská, NA = neázijská; ² pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

Zdroj:[31]

Čas analýzy dát

Prvý *cut-off* štúdie FLAURA bol v júni roku 2017, pričom boli publikované výsledky OS a finálne výsledky o PFS. V čase posledného *cut-off* (6/2019) boli publikované finálne výsledky o OS, pričom medián trvania liečby bol 20,7 mesiacov (0,1-49,8) v OSI ramene a 11,5 mesiacov (0,0-50,6) v porovnávacom ramene.

4.2.3. Výsledky OSI v porovnaní s ERLO/GEF a AFA

Mortalita (D0001) [29, 35]

Štúdia FLAURA reportuje výsledky pacientov na podklade ITT populácie (populácia, ktorú bol zámer liečiť, *angl.* intention to treat). V čase zberu dát (*cut off* z 6/2019) zo štúdie bolo zaznamenaných 321 úmrtí, čo predstavuje 58 % zrelosť dát. Všetci pacienti boli sledovaní po ukončení liečby (*angl.* follow-up) s mediánom 43 mesiacov, pričom medián sledovania OS bol 35,8 mesiaca v ramene OSI a 27,0 mesiacov v ramene s ERLO/GEF. Medián OS bol 38,6 mesiaca (95 % CI; 34,5-41,8) v ramene OSI a 31,8 mesiaca (95 % CI; 26,6-36,0) v ramene s ERLO/GEF, čo predstavuje HR OS 0,80 (95,05 % CI; 0,64-1,00; $p = 0,046$). Výsledky v ukazovateli mortalita sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Z pohľadu analýzy subpopulácií klinickej štúdie, ľudia ázijskej rasy mali štatisticky nesignifikantné HR OS na úrovni 1,00 (95 % CI 0,75-1,32) a ľudia neázijskej rasy mali HR OS 0,54 (0,38-0,77).

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie FLAURA v ukazovateli mortalita.

	OSI (n = 279)	ERLO/GEF (n = 277)
Čas analýzy*	35,8 mesiacov	27,0 mesiacov
OS HR; (CI; p)	0,80 (95,05 % CI; 0,64 - 1,00; $p = 0,046$)	
Počet udalostí	155 (55,6 %)	166 (59,9 %)
Medián OS	38,6 mesiacov	31,8 mesiacov

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [29]

NMA1 INPLASY2020100059

Medián času sledovania OS naprieč štúdiami bol medzi 27,0 až 59,1 mesiacov. Porovnaním údajov o OS na populácii všetkých pacientov, NMA nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi intervenciami OSI, AFA a SoC. Porovnaním OSI a AFA poskytla dokonca rovnakú číselnú hodnotu OS HR = 1,00 (95 % CI; 0,62-1,60). OSI v porovnaní

so SoC vyšiel číselne lepšie, OS HR = 0,81 (95 % CI; 0,56-1,18), rovnako aj AFA v porovnaní so SoC, OS HR = 0,81 (95 % CI, 0,61 – 1,07), výsledky sú ale štatisticky nesignifikantné.

Morbidita (D0005, D0006, D0011)[29, 36]

V čase zberu dát (6/2017) bola u 136 pacientov zaznamenaná progresia ochorenia, prípadne smrť v ramene s OSI, čo predstavuje 49 % z celkového počtu pacientov. V ramene s komparátormi bolo zaznamenaných 206 udalostí, čo predstavuje 74 %. Medián PFS bol 18,9 mesiacov (95 % CI; 15,2-21,4) v ramene s OSI a 10,2 mesiacov (95 % CI; 9,6-11,1) v ramene s komparátormi. Medián zberu dát pre PFS bol 15 mesiacov (od 0 po 25,1 mesiacov) pre OSI a 9,7 mesiacov (od 0 po 26,1 mesiacov) pre ERLO/GEF. Zistené HR pre ukazovateľ PFS je 0,46 (95 % CI; 0,37-0,57, $p < 0,001$). Výsledky v ukazovateli morbidita sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Z pohľadu rasy je v ázijskej populácii HR 0,55 (95 % CI 0,42-0,72) a neázijskej 0,34 (0,23-0,48).

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie FLAURA v ukazovateli morbidita.

	OSI (n = 279)	ERLO/GEF (n = 277)
Čas analýzy	15,0 mesiacov	9,7 mesiacov
PFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,46 (95 % CI; 0,37- 0,57; $p < 0,001$)	
	136 (49 %)	206 (74 %)
Medián PFS	18,9 mesiacov	10,2 mesiacov

Zdroj: [29]

NMA1 INPLASY2020100059

Medián času sledovania PFS naprieč štúdiami bol medzi 2,7 až 45,0 mesiacov. V ukazovateli PFS u celej populácie pacientov, NMA nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi intervenciami OSI a AFA, zistené PFS HR = 0,60 (95 % CI; 0,35 – 1,01), rovnako nepreukázala štatisticky významný rozdiel ani pri porovnaní AFA a SoC, HR = 0,78 (95 % CI; 0,57 – 1,08). Pri porovnaní OSI a SoC sa zistil štatisticky významný rozdiel HR = 0,47 (95 % CI; 0,30 – 0,74).

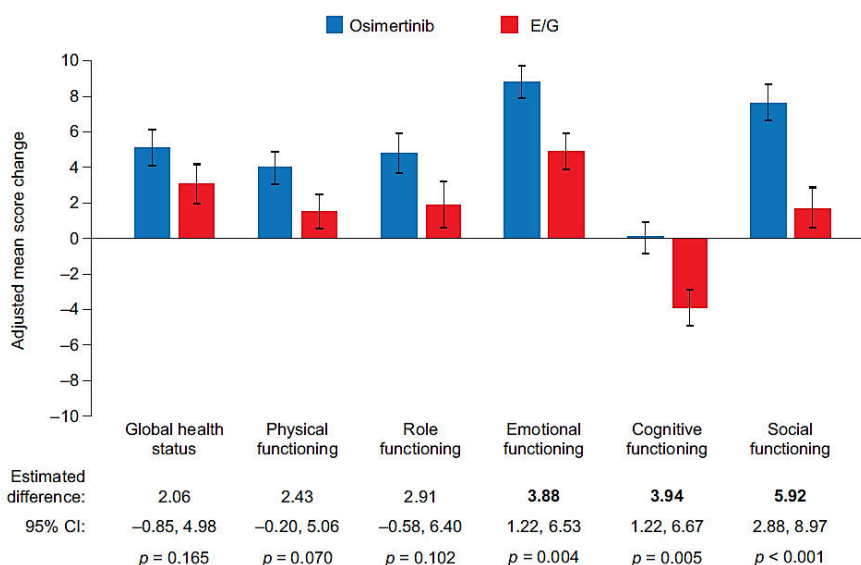
Kvalita života (D0012, D0013) [30, 37, 31]

Kvalita života bola meraná dotazníkom QLQ-LC13 na týždennej báze v priebehu 6 týždňov a následne každé 3 týždne. V prípade dotazníka QLQ-C30 bola kvalita života meraná každých 6 týždňov. Sledovanie kvality života oboma dotazníkmi trvalo maximálne do 9 mesiacov. Pre oba dotazníky, rozdiel viac ako 10 bodov v získanom skóre bol zhodnotený ako klinicky relevantný, čo zodpovedá minimálnej strednej zmene v HRQoL. Pozorovalo sa zlepšenie kľúčových symptómov (definovaných pre rakovinu pľúc – kašeľ, dyspnoe, bolesť na hrudníku, únava a strata chuti do jedla) v porovnaní s pôvodným stavom. Žiadny ukazovateľ zlepšenia kľúčových symptómov však nedosahoval 10 bodovú hranicu klinickej relevantnosti. V prípade bolesti na hrudníku sa pozorovali číselne lepšie výsledky v ramene s OSI ako v ramene s komparátormi (-6,84 vs. -3,88; rozdiel -2,96; $p = 0,021$). Zlepšenie príznakov kašľa bolo pozorované už v 1. týždni v oboch liečebných ramenách, efekt pretrval počas celého obdobia štúdie.

- **Kašeľ:** OSI: -10,14 [95 % CI: -12,12; -8,16]; SoC: -8,18 [95 % CI: -10,25; -6,10], $p = 0,180$.
- **Dyspnoe:** OSI: -3,19 [95 % CI: -4,92; -1,47]; SoC: -1,2 [95 % CI: -2,95; 0,54]; $p = 0,113$.
- **Bolesť na hrudníku:** OSI: -6,84 [95 % CI: -8,58; -5,10]; SoC: -3,88 [95 % CI: -5,69; -2,07]; $p = 0,021$.
- **Únava:** OSI: -3,30 [95 % CI: -5,45; -1,16]; SoC: -3,32 [95 % CI: -5,68; -0,95], $p = 0,993$.
- **Strata chuti do jedla:** OSI: -5,81 [95 % CI: -8,24; -3,39]; SoC: -4,35 [95 % CI: -7,04; -1,66], $p = 0,427$.

Zlepšenie kvality života v ramene s OSI bolo štatisticky významnejšie ako v ramene s komparátormi v prípade emocionálneho fungovania (8,79 vs. 4,91; $p = 0,004$) a sociálneho fungovania (7,66 vs. 1,74; $p < 0,001$). Kognitívne funkcie ostali v ramene s OSI nezmenené, ale pozorovalo sa zhoršenie v ramene s komparátormi (0,03 vs. -3,91; $p = 0,005$) vzhľadom na základnú úroveň. Žiadni z ukazovateľov však nedosiahol stanovenú hranicu 10 bodov zlepšenia, aby sa mohli výsledky označiť ako klinicky relevantné. Zmeny v celkovom zdravotnom stave sú zobrazené graficky na obrázku nižšie (Obrázok 6).

Obrázok 6: Zmeny v celkovom zdravotnom stave/QoL a skóre fungovania od východiskových hodnôt až do ukončenia randomizovanej liečby



Zdroj: [37]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce účinky.
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť OSI v porovnaní s ERLO alebo GEF bola hodnotená na základe klinickej štúdie FLAURA (556 pacientov), ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. NMA1 neporovnávala intervencie v ukazovateľoch bezpečnosti.

4.3.3. Výsledky OSI v porovnaní s ERLO/GEF

Komparatívna bezpečnosť (C008) [35]

Celkovo 98 % pacientov v klinickej štúdií malo aspoň jednu nežiadúcu udalosť. Nežiaduce udalosti (AE z *angl.* adverse events) tretieho alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 42 % pacientov v ramene OSI a u 47 % pacientov v ramene s komparátormi. Závažné AE (život ohrozujúce, viedli ku smrti, vyžadovali hospitalizáciu alebo ju predĺžili a i.) boli reportované u 27 % pacientov v oboch ramenách. Pokles v ejekčnej frakcii ľavej komory srdca bol zaznamenaný u 14 pacientov (5 %) v ramene s OSI a u 5 pacientov (2 %) v ramene s komparátormi. Predĺženie QT intervalu na elektrokardiografii bolo hlásené u 28 pacientov (10 %) v ramene OSI a u 12 pacientov (4 %) v ramene s komparátormi. Difúzne parenchýmové ochorenia pľúc boli hlásené u 6 (2%) pacientoch v OSI ramene a u 4 (1 %) v skupine s komparátormi. Smrteľné nežiaduce udalosti boli hlásené u 9 pacientov (3 %) v ramene s OSI a u 10 (4 %) v porovnávacíj skupine. Žiadne z úmrtí v ramene s OSI nepovažovali hodnotitelia za úmrtie súvisiace s liečbou, v ramene porovnávacíj liečby boli dve úmrtia považované za úmrtia súvisiace s liečbou. V ramene pacientov liečených OSI došlo z dôvodu AE k prerušeniu dávkovania u 120 pacientov (43 %), k zníženiu dávky u 14 (5 %) a k trvalému prerušeniu liečby u 41 (15 %); v porovnávacíj skupine došlo z dôvodu AE k prerušeniu dávkovania u 113 pacientov (41 %), k zníženiu dávky u 10 (4 %) a k trvalému prerušeniu liečby u 50 (18 %). Nežiaduce udalosti reportované v klinickej štúdií FLAURA sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 7Obrázok 7).

Obrázok 7: Nežiadúce udalosti v klinickej štúdii FLAURA

Adverse Event	Osimertinib (N = 279)				Comparator EGFR-TKI (N = 277)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>							
Diarrhea	167 (60)	119 (43)	41 (15)	7 (3)	162 (58)	118 (43)	35 (13)	7 (3)
Rash or acne†	164 (59)	132 (47)	29 (10)	3 (1)	219 (79)	111 (40)	88 (32)	20 (7)
Nail effects†	108 (39)	61 (22)	45 (16)	2 (1)	95 (34)	58 (21)	35 (13)	2 (1)
Dry skin†	106 (38)	89 (32)	16 (6)	1 (<1)	102 (37)	78 (28)	21 (8)	3 (1)
Stomatitis	82 (29)	66 (24)	14 (5)	1 (<1)	60 (22)	51 (18)	8 (3)	1 (<1)
Decreased appetite	66 (24)	32 (11)	27 (10)	7 (3)	58 (21)	29 (10)	24 (9)	5 (2)
Cough	60 (22)	42 (15)	18 (6)	0	50 (18)	33 (12)	17 (6)	0
Nausea	55 (20)	37 (13)	18 (6)	0	55 (20)	31 (11)	23 (8)	0
Constipation	51 (18)	42 (15)	9 (3)	0	39 (14)	29 (10)	10 (4)	0
Pruritus	50 (18)	41 (15)	8 (3)	1 (<1)	44 (16)	33 (12)	14 (5)	0
Renal symptoms‡	50 (18)	32 (11)	13 (5)	3 (1)	32 (12)	24 (9)	7 (3)	1 (<1)
Fatigue	45 (16)	25 (9)	17 (6)	3 (1)	35 (13)	23 (8)	10 (4)	2 (1)
Anemia	44 (16)	22 (8)	15 (5)	7 (3)	27 (10)	19 (7)	5 (2)	3 (1)
Dyspnea	42 (15)	28 (10)	12 (4)	2 (1)	22 (8)	10 (4)	9 (3)	3 (1)
Vomiting	41 (15)	32 (11)	9 (3)	0	32 (12)	24 (9)	4 (1)	4 (1)
Headache	39 (14)	29 (10)	8 (3)	2 (1)	25 (9)	17 (6)	8 (3)	0
Back pain	36 (13)	22 (8)	14 (5)	0	29 (10)	15 (5)	14 (5)	0
Upper respiratory tract infection	36 (13)	20 (7)	16 (6)	0	23 (8)	12 (4)	11 (4)	0
Pyrexia	32 (11)	28 (10)	4 (1)	0	12 (4)	9 (3)	2 (1)	1 (<1)
Insomnia	31 (11)	23 (8)	8 (3)	0	21 (8)	12 (4)	9 (3)	0
Nasopharyngitis	31 (11)	17 (6)	14 (5)	0	16 (6)	11 (4)	5 (2)	0
Prolonged QT interval	28 (10)	12 (4)	12 (4)	4 (1)	12 (4)	7 (3)	3 (1)	2 (1)
Increase in aspartate aminotransferase	28 (10)	19 (7)	7 (3)	2 (1)	69 (25)	39 (14)	18 (6)	12 (4)
Musculoskeletal pain	28 (10)	19 (7)	9 (3)	0	14 (5)	8 (3)	6 (2)	0
Alopecia	22 (8)	18 (6)	4 (1)	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0
Increase in alanine aminotransferase	19 (7)	11 (4)	6 (2)	2 (1)	74 (27)	30 (11)	19 (7)	21 (8)

Zdroj: [35]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [21]

Dávka OSI môže byť znížená na 40 mg jedenkrát denne na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Vzhľadom k faktu, že pri metabolizme OSI zohrávajú úlohu enzýmy zo skupiny cytochrómov, silné indukory enzýmu CYP3A4 môžu viesť ku zníženej expozícii OSI, čo by mohlo mať za následok zníženie účinku liečiva OSI. OSI môže zvýšiť expozíciu substrátov proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*angl.* breast cancer resistant protein, BCRP) a P-glykoproteínu (P-gp).

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas užívania TAGRISSA zabránili otehotneniu. Pacienti majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu počas nasledujúceho obdobia po ukončení liečby týmto liekom: minimálne 2 mesiace u žien a 4 mesiace u mužov. Nie je možné vylúčiť riziko zníženej expozície hormonálnej antikoncepcie.

Podávanie liečiva je spojené s nasledovnými vážnymi rizikami pre pacienta:

Intersticiálna choroba pľúc – je to heterogénna skupina vážnych, až život ohrozujúcich chorôb. V počiatočných stavoch sa manifestuje zhoršením pľúcnych príznakov (dyspnoe, kašeľ, horúčka). Pri výskyte tohto ochorenia sa má liečba OSI ukončiť a opätovné nasadenie OSI sa má zvážiť až po dôkladnom posúdení prínosu a rizika liečby [38].

Stevensov-Johnsonov syndróm – je porucha pokožky a slizníc, ktorá sa prejavuje vážnymi defektami s postihnutím menej ako 10 % povrchu tela. Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce tento syndróm, liečba OSI sa má prerušiť alebo okamžite vysadiť [39].

Predĺženie QTc intervalu – je to abnormalita predstavujúca potenciálne riziko vzniku ventrikulárnych tachyarytmíí alebo náhleho úmrtia pacienta. Podávanie OSI sa má prerušiť u pacientov s QTc intervalom vyšším ako 500 ms (na minimálne 2 EKG) až do obnovenia východiskových hodnôt, následne pokračovať v liečbe so zníženou dávkou.

Natrvalo sa má ukončiť liečba u pacientov s predĺženým QTc intervalom a prítomnosťou *Torsades de pointes*, polymorfnou vertikulárnou tachykardiou alebo u pacientov s prejavmi/príznakmi závažnej arytmie.

Medzi ďalšie rizika vedúce ku vysadeniu alebo prerušeniu liečby patria zmeny v kontraktilite srdca, keratitída a aplastická anémia.

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Na podklade štúdie FLAURA preukázal OSI štatisticky významné prínosy v ukazovateľoch morbidít (PFS HR = 0,46; 95 % CI; 0,37-0,57), a číselne lepšiu hodnotu v ukazovateli mortality (OS HR = 0,80; 95 % CI; 0,64-1,00). Sila dôkazu v prípade celkového prežívania je však nízka vzhľadom na hodnotu $p = 0,046$, čo súvisí s nezrelosťou dát a preto nemožno hovoriť o štatisticky významnom zlepšení v tomto ukazovateli. OSI preukázal vyššiu účinnosť v ukazovateli PFS ako štandardné terapeutiká ERLO a GEF s podobným bezpečnostným profilom a nižším výskytom závažných nežiaducich účinkov. Pri mediáne sledovania 15 mesiacov bol medián PFS 18,9 mesiacov v ramene OSI a pri mediáne sledovania 9,7 mesiaca bol medián PFS 10,2 mesiacov v ramene komparátorov. Pri mediáne sledovania 35,8 mesiacov bola miera OS v ramene s OSI 35,6 mesiacov a v ramene komparátorov 31,8 mesiacov pri mediáne sledovania 27,0 mesiacov.

V klinickej štúdii tvorila skupina pacientov v štádiu IIIB¹⁰ (lokálne pokročilý, neoperovateľný NSCLC) len 5 % v oboch ramenách, čo predstavuje veľkú neistotu v prínose pre túto skupinu pacientov.

Bezpečnostné profily OSI a komparátorov v štúdii boli porovnateľné. AE tretieho alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 42 % pacientov v ramene OSI a u 47 % pacientov v ramene s komparátormi.

Kvalita života pri liečbe OSI je na základe výsledkov dotazníkov QLQ-C30 a QLQ-LC13 číselne lepšia ako v prípade liečby s ERLO alebo GEF, avšak zlepšenie nebolo klinicky relevantné.

NMA1 poskytuje nepriame porovnanie OSI a AFA. V ukazovateli OS sa nezistil ani číselný rozdiel (HR = 1; 0,62-1,60), avšak v ukazovateli PFS sa zistil rozdiel (HR = 0,6; 0,35-1,01), v oboch prípadoch však ide o štatisticky nesignifikantné rozdiely. Táto NMA vykazuje však nízku internú validitu, keďže spájala intervenciu OSI a komparátor AFA cez SoC. SoC nebolo jednotné naprieč všetkými štúdiami použitými v NMA, výsledky nepriameho porovnania sú preto spojené s neistotou. V NMA 1 neboli obsiahnuté ukazovatele bezpečnosti.

4.4.2. Validita klinických dát [27, 40, 41, 42, 43]

Interná validita

Klinická štúdia FLAURA

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu FLAURA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu OSI. Kanadský CADTH konštatoval, že štúdia bola dobre vykonaná a spôsob randomizácie, dizajn dvojitého zaslepenia boli vykonané korektné. V rámci štúdie sa podávali transparentné správy o rozmiestnení pacientov a analýzy výsledkov sa vykonali v súlade so zásadou *intent-to-treat*. CADTH uvádza však niektoré limitácie, ktoré sa musia brať do úvahy pri interpretácii výsledkov štúdie, najmä nezrelosť výsledkov v ukazovateli OS. Ďalej uvádzajú, že nezahrnutie AFA do štúdie predstavuje odklon od bežnej klinickej praxe.

NMA1:

V NMA1 sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT, ktoré študovali rôzne intervencie v terapii EGFRm+ NSCLC v prvej línii. Autori reportujú, že v jednej štúdii u 34 pacientov prijatých do tejto štúdie nebol zaznamenaný ich etnický pôvod, pričom bol hlásený ich OS. Väčšina štúdií neuvádzala spôsob zaslepenia pri intervencii aj výsledku. NMA1 nepoužíva naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Je reportované priame a nepriame porovnanie oddelene a teda je možné určiť, či sú v súlade. Celkové OS a PFS z priameho a nepriameho porovnania je v súlade. Boli použité štatistické metódy na eliminovanie nerovnováhy prameniacej z rôzneho zastúpenia modifikátorov efektu liečiv v zahrnutých štúdiách. Bol použitý model náhodného efektu (*angl.* random

¹⁰ pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

effect model). Bola vykonaná analýza podskupín, definovaných typom mutácie. NMA1 obsahuje graficky spracovanú sieť, avšak chýba v nej jasné priradenie štúdií ku priamym dôkazom medzi intervenciami. Taktiež v sieti sú dva komparátory, ERLO a GEF zahrnuté v rámci SoC. Nie sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. Je reportovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky (typ mutácie). Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná. Autori nereportujú žiadny konflikt záujmu. NMA1 neobsahuje dva komparátory ERLO a GEF. Validita NMA1 je zhodnotená v tabuľke, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia (Tabuľka 26).

Externá validita

Klinická štúdia FLAURA

Nedostatkom štúdie je, že zahŕňala len pacientov s lepším zdravotným stavom (WHO 0 a 1). NICE na základe tohto inklúzneho kritéria poznamenal, že zdravotný stav účastníkov klinickej štúdie nemusí odpovedať bežnej populácii v klinickom štádiu IIIB¹¹ alebo IV. Taktiež ľudia s viacerými komorbiditami neboli zahrnutí do štúdie. NICE taktiež považuje nezahrnutie komparátora AFA do klinickej štúdie ako odklon od štandardov bežnej klinickej praxe. Ďalším nedostatkom štúdie je slabý dôkaz účinnosti OSI na populácii s lokálne pokročilým ochorením. Táto populácia tvorila len 5 % z celkového počtu pacientov zaradených do klinickej štúdie. Výsledky o celkovom prežívaní zo štúdie sú nezrelé (55 % zrelosť), a NICE vzhľadom na vysokú hodnotu parametra $p = 0,046$ nepovažoval HR v ukazovateli OS za štatisticky signifikantné (aby boli považované za štatisticky signifikantné, musí byť hodnota menšia ako 0,0015). Tento fakt rovnako považoval aj Kanadský CADTH ako nedostatok. Klinická štúdia odhalila rôznu účinnosť OSI u ázijskej a neázijskej populácie. Problémom je, že z celkového počtu účastníkov tvorila táto podskupina ázijskej rasy až 62 %.

NMA1:

NMA zahŕňala pacientov väčšinou s neresekovateľným štádiom IIIB¹¹ NSCLC, alebo s metastatickým štádiom IV. Podiel pacientov v štádiu IIIB¹¹ však bol podstatne nižší ako pacientov v štádiu IV, vzhľadom na jednotlivé ramená do 20% (väčšinou oveľa menej). Taktiež je väčšina populácie zahrnutej v NMA ázijského pôvodu. Podiel žien v jednotlivých štúdiách je vyšší ako podiel žien z pacientov s NSCLC na Slovensku.

NMA2:

V NMA autori zahrnuli RCT, ktoré študovali rôzne intervencie v terapii EGFRm+ NSCLC v prvej, alebo druhej línii. NMA 2 neobsahuje posudzovanú intervenciu – OSI, nezodpovedá teda kritériám definovaným v PICO.

NMA3:

NMA3 porovnáva jednotlivé intervencie v terapii EGFRm+ NSCLC v prvej línii. NMA3 neobsahuje posudzovanú intervenciu – OSI, nezodpovedá teda kritériám definovaným v PICO.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Limitáciou je tiež neexistencia porovnania komparátora AFA s intervenciu OSI, ktoré by nevykazovalo významné nedostatky v externej a internej validite.

¹¹ pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

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 požadovanej výške úhrady 4 728,36 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pre populáciu pacientov s pokročilými štádiami EGFRm+ NSCLC, liečených v prvej línii. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol OSI voči komparátoru AFA ICUR vo výške ■ eur/QALY, voči ERLO vo výške ■ eur/QALY a voči GEF vo výške ■ eur/QALY, pričom prahová hodnota bola 54,3-tisíc eur /QALY. V predloženom modeli NIHO identifikovalo viacero závažných nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie odpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).

Podľa NIHO nastavení OSI dosahuje ICUR voči AFA 685-tisíc eur/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc eur/QALY. **Voči ERLO dosahuje ICUR 182-tisíc eur/QALY a voči GEF vo výške 150-tisíc eur/QALY**, prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. Aby OSI bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za balenie lieku Tagrisso môže byť maximálne vo výške ■ eur, čo predstavuje zľavu ■ %.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredná miera neistoty, že kritéria nákladovej efektívnosti v klinickej praxi nebudú splnené Neistota vyplýva najmä z modelovania terapeutických režimov v následnej liečbe, ktoré nemusí dostatočne odrážať reálnu klinickú prax, z použitia závislého modelovania v OS a z nízkej kvality FER a modelu. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie lieku Tagrisso výške ■ eur.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model založený primárne na výsledkoch klinickej štúdie FLAURA s DCO 6/2017, pričom medián sledovania ukazovateľa PFS v ramene s OSI bol 15,0 mesiacov a v ramene s ERLO/GEF 9,7 mesiacov. Rovnako aj pri ukazovateli OS využíval údaje z tohto DCO. V rámci výzvy číslo 3 bol DR vyzvaný aby aktualizoval údaje o OS v modeli podľa najnovšieho DCO 6/2019. DR predložil aktualizovaný ekonomický model s mediánom sledovania OS 35,8 mesiacov v ramene s OSI a 27,0 mesiacov v ramene s ERLO/GEF [15]. Zároveň v modeli aktualizoval cenu za balenie OSI z 4 833,21 eur na 4 728,36 eur. Takto upravený model považujeme za základný scenár a nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť na základe jeho výsledkov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (*angl.* partition survival model, PSM), ktorý má tri zdravotné stavy: stav pred progresiou (PF), stav po progresii (PD) a smrť. Model pracuje s dĺžkou cyklu 30 dní a zahŕňa korekciu na polovicu cyklu. Pacienti užívajú liečbu OSI, prípadne komparátory – AFA, ERLO a GEF v stave pred progresiou. V stave po progresii užívajú následnú liečbu. Prechody medzi stavmi sú definované priebehom PFS a OS kriviek, ktoré sú odvodené z klinickej štúdie FLAURA [15].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. PSM s danými stavmi je v onkológii štandardne používaný model v ekonomických hodnoteniach. DR predložil obdobný model s údajmi zo štúdie FLAURA z DCO 6/2017 aj pre NICE [27]. Medzičasom prebehol novší DCO (6/2019), ktorého výsledky DR po výzve č. 3 implementoval do modelu. Vo FER je uvedená dĺžka cyklu jeden mesiac, čo v skutočnosti predstavuje 30,44 dňa, zatiaľ čo v modeli je 30-dňový cyklus. Tento rozdiel v dĺžkach cyklu je však zanedbateľný.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Ako priemerný počiatkový vek pacienta model predpokladá 63 rokov. Podiel mužov na modelovanej populácii predstavuje 30 % a model počíta s priemernou hodnotou povrchu tela (BSA) 1,89 m². V modeli je zvolený časový horizont 20 rokov. Diskontná sadzba pre prínosy a náklady je nastavená na 5 % [15].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Priemerný počiatkový vek pacienta v modeli **akceptujeme**. DR zvolil ako počiatkový vek pacienta priemerný vek pacientov v štúdiu ADAURA [32], čo bola RCT zameraná na liečbu EGFRm+ NSCLC liečivom OSI v adjuvantnom režime. Priemerný počiatkový vek pacienta v štúdiu FLAURA bol 64 rokov [36]. Tento rozdiel **akceptujeme**, keďže má malý vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- Zvolený časový horizont **akceptujeme**.
- Podiel mužov na úrovni 30 % a priemernú hodnotu povrchu tela **neakceptujeme**. Podiel mužov v modeli sme nastavili na 37 %, čo je priemerná hodnota podielu mužov z oboch ramien štúdie FLAURA. Touto úpravou dochádza ku zmene priemerného povrchu tela modelovanej populácie, preto bola táto hodnota v modeli zmenená. Hodnota 1,90 m² sa získala ako vážený aritmetický priemer priemerného povrchu tela muža a ženy podľa údajov z FER (muži: 2,01 m², ženy: 1,84 m²). Tieto zmeny majú zanedbateľný vplyv na ICUR.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil údaje o účinnosti a bezpečnosti na základe výsledkov klinickej štúdie FLAURA [29]. Údaje o účinnosti a bezpečnosti OSI sa čerpajú priamo z intervenčného ramena štúdie. Údaje o komparátoroch ERLO a GEF sú identické a čerpajú sa z porovnávacieho SoC ramena štúdie, v ktorom pacienti dostávali buď GEF (66 % pacientov), alebo ERLO (34 % pacientov). DR v základnom scenári považuje účinnosť AFA za totožnú s účinnosťou GEF a ERLO. V prípade komparátora AFA DR využíva údaje o bezpečnosti zo štúdie LUX-Lung 7 [32]. DR zaradil do modelu tie nežiadúce udalosti, ktoré súviseli s liečbou a boli stupňa ≥ 3 podľa CTCAE (*angl.* Common terminology criteria for adverse events) a vyskytli sa u viac ako 2 % populácie pacientov v akomkoľvek ramene. Náklady a disutility spojené s vedľajšími udalosťami sa započítavajú jednorazovo v prvom cykle pre celú populáciu modelu [15].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **neakceptovateľný**. Podrobné zdôvodnenie uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** aplikáciu OS krivky z SoC ramena štúdie FLAURA pre komparátor AFA. Výsledky NMA1 nepreukázali rozdiel AFA voči OSI v ukazovateli OS. Zároveň DR nedodal výsledky priameho, prípadne nepriameho porovnania, ktoré by preukázali rozdiely medzi týmito intervenciami. Model sme preto upravili a krivku OS pre AFA nastavili na totožnú ako pri OSI. Touto zmenou došlo ku navýšeniu ICUR (OSI vs. AFA) o 200,6-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.
- **Neakceptujeme** aplikáciu PFS krivky z SoC ramena štúdie FLAURA pre komparátor AFA. Výsledky štúdie LUX-Lung 7 [32], ktorá porovnávala účinnosť AFA a GEF, preukázali rozdiely v účinnosti liečiv v ukazovateli PFS. Predpoklad rovnocennosti AFA a GEF **neakceptoval** ani NICE. V NIHO nastavení sme krivku PFS pre AFA naviazali na krivku SoC cez HR = 0,73 zo štúdie LUX-Lung 7. Táto možnosť úpravy bola už zakomponovaná v modeli dodanom od DR. Zmenou došlo ku poklesu ICUR (OSI vs. AFA) o 4,2-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.
- Ostatné údaje o účinnosti a bezpečnosti **akceptujeme**.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie (OS)

DR použil spoločné modelovanie pomocou závislých modelov AFT (*angl.* accelerated failure time), pričom vybral log-logistickú funkciu. Limitácia všeobecnou mortalitou nie je implementovaná do modelu, keďže riziko úmrtia kohorty pacientov v modeli je vyššie ako všeobecná mortalita populácie. Odôvodnenie DR pre použitú parametrizáciu:

- Proporcionalita rizík v ukazovateli OS medzi OSI a komparátormi sa nepotvrdila.
- Použitie nezávislých modelov by viedlo ku kríženiu kriviek pre OSI a komparátory, čo DR považoval za klinicky nepravdepodobné.
- DR testoval okrem šiestich štandardných parametrických rozdelení preskúmal aj závislé a nezávislé modely založené na *spline*. Pri hodnotení štatistickej zhody podľa AIC a BIC kritérií mala podľa DR najlepšiu zhodu Weibullová a log-logistická distribúcia, avšak pri vizuálnej kontrole bola výrazne vhodnejšia log-logistická (Tabuľka 8). KM údaje o OS sú v modeli extrapolované s log-logistickou funkciou (Obrázok 8 a Obrázok 9).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

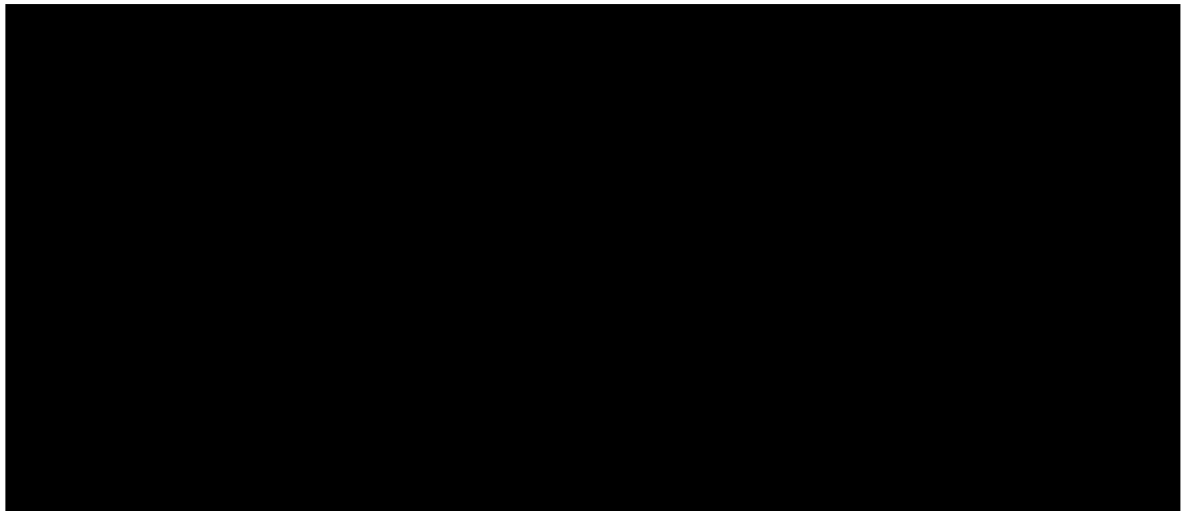
Spôsob parametrizácie a výber log-logistickej funkcie **akceptujeme**, nastavenie je však spojené s významnou neistotou. Za štandardné modelovanie považujeme použitie samostatných parametrizácií. Argumentácia DR poukazuje na to, že v prípade samostatného modelovania by bol projektovaný prínos Tagrisso nižší.

Tabuľka 8: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	OSI/ AFA/ERLO/GEF	
	AIC	BIC
Exponenciálna		
Weibullová		
Log-normálna		
Log-logistická		
Gompertzová		
Generalizovaná gamma		
1 spline hazard		
2 spline hazard		
3 spline hazard		
1 spline odds		
2 spline odds		
3 spline odds		
1 spline normal		
2 spline normal		
3 spline normal		

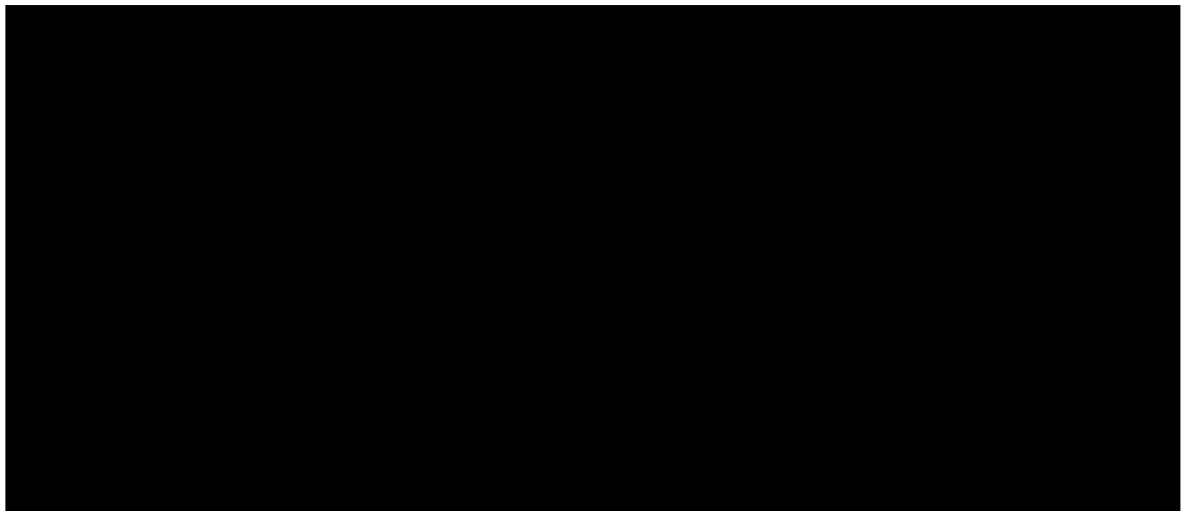
Zdroj: [15]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene OSI v ukazovateli OS



Zdroj: [15]

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene AFA/ERLO/GEF v ukazovateli OS



Zdroj: [15]

Prežívanie bez progresie (PFS)

DR pri PFS tiež využil závislé AFT modely, pričom vybral Weibullovú parametrizáciu. Pri ukazovateli PFS DR konštatuje dodržanie proporcionality rizík. DR odôvodnil výber hodnotami informačných kritérií (Tabuľka 9) a taktiež dobrej vizuálnej zhode s údajmi zo štúdie. Porovnania jednotlivých extrapolácií sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 10 a Obrázok 11).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber Weibullovej funkcie **akceptujeme**.

Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	OSI/ AFA/ERLO/GEF	
	AIC	BIC
Exponenciálna	2 684 (6)	2 692 (6)
Weibullová	2 612 (2)	2 625 (1)
Log-normálna	2 626 (4)	2 639 (4)
Log-logistická	2 613 (3)	2 626 (2)
Gompertzová	2 636 (5)	2 649 (5)
Generalizovaná gamma	2 611 (1)	2 628 (3)

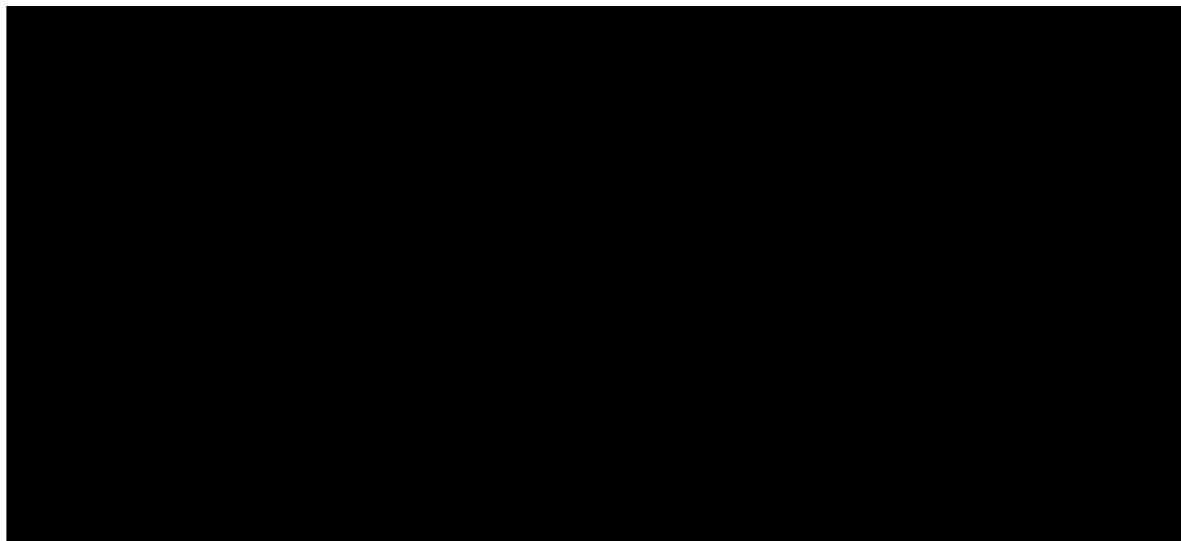
Zdroj: [15]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene OSI v ukazovateli PFS



Zdroj: [15]

Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ramene AFA/ERLO/GEF v ukazovateli PFS



Zdroj: [15]

Vyprchanie prínosu (*angl. waning effect*)

Predložený model nezahŕňa možnosť aplikovať vyprchanie prínosu intervencie voči komparátorom. V modeli sa predpokladá, že pacienti čerpajú prínosy z liečby OSI v priebehu celého časového horizontu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Trvanie prínosu z liečby počas celého modelovaného obdobia **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie v bodoch:

- Považujeme za klinicky plauzibilnejšie aplikovať vyprchanie prínosu na krivku OS. NICE na základe konzultácie s klinickými odborníkmi preferoval 3 a 5 ročné trvanie prínosu z liečby. Na základe dostupnosti výsledkov z novšieho *cut-off* (6/2019) sme do NIHO nastavenia implementovali vyprchanie prínosu z liečby po 6 rokoch. Vyprchanie prínosu sa v modeli docielilo tak, že od 6 roku sa aplikovalo rovnaké riziko úmrtia z priebehu OS komparátorov pre obe ramená vynásobením podielu OS dvoch po sebe nasledujúcich cyklov z ramena s komparátormi a poslednej hodnoty OS v ramene s OSI. Rovnaký postup použil aj NICE.
- Implementácia vyprchania prínosu navýšila ICUR (OSI vs. ERLO) o 3,6-tisíc eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 2,5-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 2,1-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil v modeli hodnoty kvality života pre stav PF zo štúdie FLAURA. Pre obe ramená bola použitá hodnota 0,794. Hodnota utility pre stav po progresii počas liečby v prvej línii je ■. Pre stav PD po ukončení liečby v prvej línii je použitá hodnota utility 0,640, ktorá pochádza zo RWD štúdie Labbe a kol. (2017) [44]. Hodnoty disutilít spojené s vedľajším udalosťami sa čerpajú buď z publikácie Nafees a kol. (2008) [45], alebo ako priemer ostatných disutilít. Model predložený DR nezahŕňa pokles kvality života spojený so starnutím.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Údaje o kvalite života **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie v bodoch:

- Hodnoty utilít pre stavy PF a PD, hodnoty disutilít spojené s vedľajšími účinkami **akceptujeme**. NICE preferoval pre stav PD vyššiu hodnotu utility - 0,678, ktorá pochádza zo štúdie AURA 2. Táto zmena by však nemala významný vplyv na výsledok nákladov efektívnosti. Ostatné hodnoty utilít akceptoval aj NICE.
- Nezahrnutie poklesu utilít z dôvodu starnutia populácie **neakceptujeme**. Zohľadnenie poklesu utilít z dôvodu nárastu veku považujeme za klinicky plauzibilnejšie nastavenie modelu. Pokles sme zapracovali podľa prepočtu z Ara a Brazier, 2010 [46] pre pacientov s počiatkovým vekom 63 rokov. Touto zmenou došlo ku navýšeniu ICUR (OSI vs. ERLO) o 2,4-tisíc eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 1,6-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 1,4-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

5.2.6. Náklady

Zotrvanie na liečbe v 1. línii

Liečba v 1. línii sa podáva v stave PF a zotrvanie na nej je definované priebehom krivky PFS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

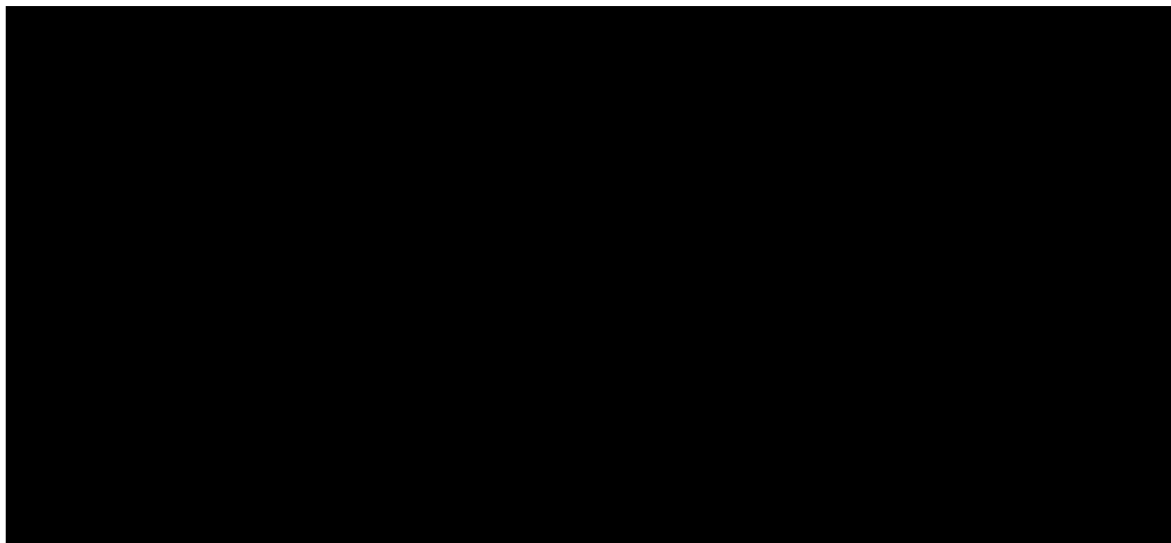
Základné nastavenie modelu **neakceptujeme**. Zotrvanie na liečbe dané priebehom kriviek PFS **neakceptujeme**. NIHO preferuje použitie TTD vzhľadom na skutočnosť, že liečba po progresii môže ovplyvniť prínosy v ramene OSI a komparátorov. V prípade modelovania nákladov na liečbu podľa krivky PFS by boli započítané potenciálne prínosy liečby po progresii, ale neboli by započítané náklady. Výpočet nákladov na liečbu v prvej línii pomocou krivky TTD akceptoval aj NICE. Vzhľadom na hodnoty AIC a BIC (Tabuľka 10) preferujeme využitie weibullovej funkcie pri extrapolácii dát (Obrázok 12 a Obrázok 13). Uvedenými zmenami došlo ku navýšeniu ICUR (OSI vs. ERLO) o 52,3-tisíc eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 48,6-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 47,4-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD

	OSI		AFA/ERLO/GEF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■	■	■
Weibullová	■	■	■	■
Log-normálna	■	■	■	■
Log-logistická	■	■	■	■
Gompertzová	■	■	■	■
Generalizovaná gamma	■	■	■	■

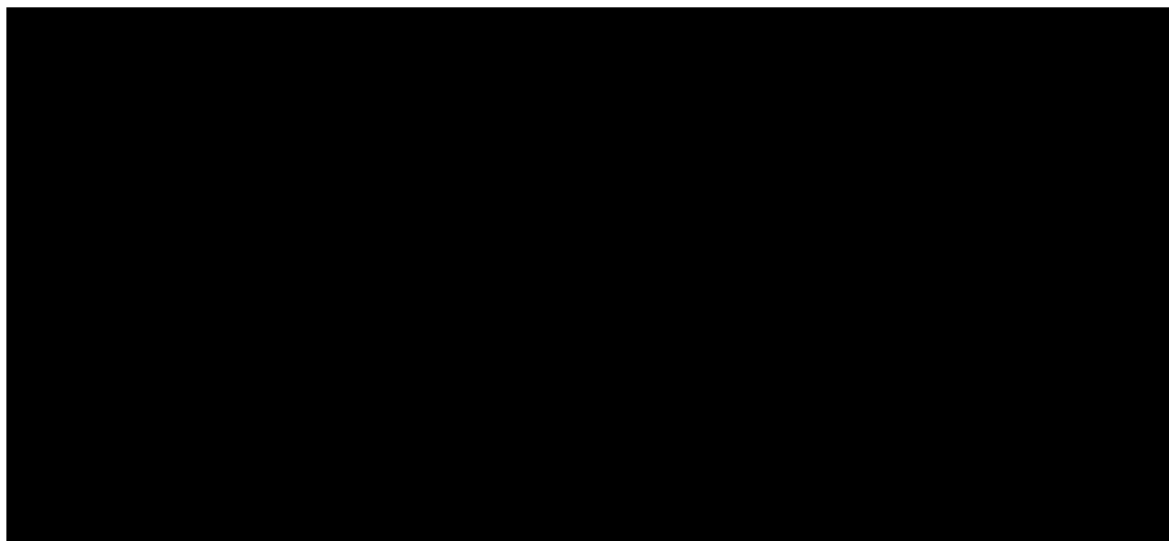
Zdroj: [15]

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene OSI v ukazovateli TTD



Zdroj: [15]

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene AFA/ERLO/GEF v ukazovateli TTD



Zdroj: [15]

Náklady na manažment ochorenia

DR v modeli využíva náklady na monitorovanie jednotlivých zdravotných stavov na podklade žiadosti o úhradu liečiva Keytruda (ID26645). DR predpokladá jednotkové náklady na stav PF vo výške ■■■ eur na jeden cyklus a pre stav PD vo výške ■■■ eur na jeden cyklus. DR v modeli počíta taktiež s nákladmi na manažment progresie ochorenia v dôsledku metastáz v CNS. Náklady sa jednorazovo započítavajú u ■■■% pacientov ktorí sprogredovali v ramene OSI a u ■■■% pacientov v ramene s komparátormi. Náklady sú vypočítané vo výške ■■■ eur, pričom sa získali spriemerovaním nákladov B15Z (10 600,08 €; Rádioterapia pri ochoreniach a poruchách nervového systému, viac ako jeden ošetrovací deň, viac ako 10 ožiarení) a B16Z (4 545,60 €; Rádioterapia pri ochoreniach a poruchách nervového systému, viac ako jeden ošetrovací deň, menej ako 11 ožiarení).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Náklady na monitorovanie ochorenia **neakceptujeme** a boli upravené podľa diskusie uvedenej v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie údajov o nákladoch zo žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Keytruda. DR vyčleňuje z manažmentu ochorenia v stave PD náklady na liečbu metastáz v CNS, tento postup však nebol aplikovaný pri lieku Keytruda. Dochádza tak k dvojitému započítavaniu nákladov na liečbu CNS metastáz. Navyše ceny sú vyjadrené na dĺžku cyklu 7 dní, pričom DR ich v modeli využíva ako

náklady na celý 30 dňový cyklus. Vyčlenenie nákladov na metastázy v CNS je využité v žiadosti o zaradenie lieku Alunbrig do ZKL na liečbu ALK+ NSCLC v pokročilom štádiu (ID: 23797), preto boli hodnoty prevzaté z tejto žiadosti a prepočítané na 30 dňový cyklus. Náklady na manažment stavu pred progresiou sú 355,05 eur/cyklus, stavu po progresii 354,93 eur/cyklus a jednorazové náklady na liečbu CNS metastáz 5 480,64 eur. Zmena nákladov na monitorovanie ochorenia zvyšuje ICUR (OSI vs. ERLO) o 4,4-tisíc eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 4,4-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 4,4-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

- Percentuálne hodnoty podielu pacientov, ktorí sprogredovali v dôsledku CNS metastáz zo všetkých sprogredovaných, **akceptujeme**.

Jednotkové náklady na lieky

DR v modeli dodanom v rámci žiadosti využíval cenu za OSI podľa platného ZKL v 11/2022, čiže 4 833,21 eur za balenie. Následne v rámci odpovede na výzvu č. 3 aktualizoval cenu OSI na 4 728,36 eur za balenie. Cena balenia ERLO je nastavená na 485,12 eur, GEF na 1 559,89 eur a AFA na 1 802,07 eur. Pri následnej liečbe je cena pemetrexedu je nastavená na 80,38 eur (con inf, 1x100mg).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie výšky nákladov na lieky **akceptujeme**.

Náklady na podanie liekov

Náklady na perorálne podávanie liekov vo forme tabliet sú v modeli nastavené na ■■■ eur. Pri intravenóznom podávaní v prvom cykle počíta s nákladmi 43,64 eur a pri každej ďalšej administrácii je úhrada vo výške 39,73 eur.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie výšky nákladov na podávanie liekov **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** náklady na perorálne podávanie liekov. Náklady pri perorálnom podávaní majú byť nulové. Vo FER DR taktiež uvádza, že tieto náklady sú nulové. Tieto zmeny majú zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Akceptujeme** náklady na intravenózne podávanie liekov.

Náklady na následnú liečbu

Následná liečba v modeli je rozdelená na liečbu v druhej a tretej línii. Náklady na tretiu líniu sú však v základnom scenári nulové, keďže trvanie liečby u všetkých liečiv je nastavené na nulu. DR predpokladá, že v druhej línii sa budú pacienti liečiť buď OSI po zlyhaní liečby v ramenách komparátorov, alebo pemetrexedom v oboch ramenách. Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena sú zosumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Podiely pacientov jednotlivých režimoch následnej liečby sú odvodené zo štúdie FLAURA. Priemerná dĺžka liečby OSI v druhej línii je ■■■ mesiacov, pričom sa počíta ako stredná hodnota TTD zo štúdie AURA3, ktorá študovala liečbu OSI v druhej línii. Priemerná doba liečby pemetrexedom je nastavená na ■■■ mesiaca. Náklady na následnú liečbu sa pripočítavajú jednorazovo pomocou mediánu dĺžky následnej liečby pre pacientov vstupujúcich do stavu PD. V prípade všetkých komparátorov je ku cene následnej liečby pripočítaná cena na testovanie prítomnosti mutácie T790M vo výške ■■■ eur.

Tabuľka 11: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa DR

Liečivo	OSI	ERLO	GEF	AFA
OSI	■■■	■■■	■■■	■■■
Pemetrexed	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** jednotlivé liečebné režimy v následnej liečbe. Odborník uviedol, že po zlyhaní liečby TKI v prvej línii sa vykonávajú genetické a histologické vyšetrenia, na základe ktorých sa volí režim v druhej línii. ESMO odporúča po zlyhaní liečby OSI pokračovať v liečbe chemoterapiou na báze platiny v druhej línii (platinový dublet). Platinová dubletová terapia však nie je v súlade s indikačnými obmedzeniami platnými na Slovensku. Klinický odborník sa vyjadril, že u pacientov po progresii môže dôjsť k zmenám v mutáciách, v dôsledku čoho môže pripadať do úvahy liečba širším spektrom liečiv. Vnímame preto riziko, že použité nastavenie liečebných režimov v následnej línii liečby nemusí dostatočne zohľadňovať

reálnu klinickú prax. Vzhľadom na veľkosť zastúpenia OSI v následnej liečbe u komparátorov vzniká riziko, že v modeli môže dochádzať k zvýhodňovaniu OSI z hľadiska výsledku nákladovej efektívnosti oproti klinickej praxi.

- **Neakceptujeme** percentuálne zastúpenia jednotlivých liečebných režimov v následnej liečbe. V mailovej komunikácii DR vysvetlil postup odvodzenia zastúpení režimov v následnej liečbe, s ktorým súhlasíme. Rozdelenie vychádza za štúdie FLAURA, v ktorej 59,4 % pacientov z ramena OSI dostávalo následnú liečbu a 60,56 % z ramena ERLO/GEF. U 60 % pacientov sa po liečbe TKI vyvinie mutácia T790M, ktorá podmieňuje liečbu OSI v druhej línii. Rozdelenie pacientov z ramena komparátorov potom je 36,34 % pacientov na OSI a 24,22 % pacientov na pemetrexede. Uvedenou úpravou modelu došlo ku navýšeniu ICUR (OSI vs. ERLO) o 15,0-tisíc eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 15,0-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 15,0-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 12: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa NIHO

Liečivo	OSI	ERLO	GEF	AFA
OSI	■	■	■	■
Pemetrexed	■	■	■	■

- **Neakceptujeme** náklady na test zistenia prítomnosti mutácie T790M vo výške ■ eur. Náklady na tento test podľa databázy jednotkových nákladov sú 452,42 eur. Číslo výkonu je 9950, čo je v zhode aj so žiadosťou DR o zaradenie OSI pre liečbu v druhej línii [47]. Úpravou nákladov na testovanie došlo ku navýšeniu ICUR (OSI vs. ERLO) o ■-tisíc eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o ■-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o ■-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch. Využíva sa lichobežníková metóda korekcie, ktorá je aplikovaná na distribúciu pacientov v jednotlivých cykloch v rámci zdravotných stavov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Náklady na zvládanie vedľajších udalostí pochádzajú z databázy jednotkových nákladov. Náklady na zvýšené hodnoty ALT a AST, hnačku a únavu sú vyčíslené na 1 271,54 eur (G71Z, Iné mierne ťažké ochorenia GIT) a na vyrážku a akné vo výške 1 445,04 eur (X62Z, Otravy / toxické účinky drog, liekov a iných substancií alebo následky lekárskej starostlivosti). Pri výpočte nákladov na terminálnu starostlivosť DR predpokladá ■ % pacientov hospitalizovaných v nemocnici, ■ % pacientov v hospíci a ■ % v domácom prostredí. Náklady na terminálnu starostlivosť sú vypočítané na ■ eur.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Náklady na liečbu vedľajších udalostí **neakceptujeme**. Náklad pri DRG G71Z bol prepočítaný podľa aktuálne platnej sadzby 2 400 eur [48], čím sa získala hodnota 1 366,56 eur. Pri únave považujeme za vhodnejšie náklady spojené s výkonom X62Z, keďže sa nejedná o chorobu GIT. Tieto zmeny majú zanedbateľný vplyv na ICUR.
- Náklady na terminálnu starostlivosť **neakceptujeme**. Základná celoslovenská sadzba pre rok 2023 bola určená vo výške 2 400 eur [48] a na základe nej boli aktualizované náklady na hospitalizácie. Náklady na hospitalizáciu v nemocnici sú 1 424,40 eur a v hospíci 1 157,52 eur. Tieto zmeny majú zanedbateľný vplyv na ICUR.

Zahrnutie odpadu (*angl. wastage*) a relatívnej intenzity dávky (RDI)

V základnom nastavení modelu nie sú zahrnuté náklady na nespotrebované balenia liekov. DR v prípade OSI aplikuje RDI na úrovni ■ % a v prípade komparátorov na úrovni ■ %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nezahrnutie nákladov na nespotrebované balenia liekov **neakceptujeme**. OSI ako aj všetky komparátory sa podávajú pacientom vo forme tabliet, pričom je potrebné uvažovať pri výpočte nákladov zahrnutie

odpadu, keďže pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu) ostáva v priemere polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už bola uhradená z prostriedkov VZP. Pri zapnutí možnosti zahrnutia odpadu v modeli však dochádza len ku zahrnutiu relatívnej intenzity dávky. Preto bola do modelu implementovaná funkcionálna zahrnutia odpadu vo forme diskontovanej polovice nákladov na lieky podávané v prvej línii. Uvedenou úpravou modelu došlo ku navýšeniu ICUR (OSI vs. ERLO) o ■■■ eur/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o ■■■ eur/QALY a ku poklesu ICUR (OSI vs. AFA) o ■■■ eur/QALY oproti základnému scenáru.

- Hodnoty RDI **akceptujeme**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil model, ktorého prepočet výsledku prebieha takmer okamžite a automaticky, bez potreby zapnutia makra. **Rozbor od DR je strohý na informácie a popis použitých nastavení v modeli, veľa dôležitých nastavení nie je v rozbere vôbec vysvetlených.** Ak sa v rozbere nachádzajú potrebné informácie, veľakrát sú k nim nesprávne uvedené zdroje. Veľa nastavení modelu a do neho vstupujúcich údajov je v rozpore s tvrdením DR v rozbere dodanom ku žiadosti. Podrobnosti uvádzame v bodoch nižšie.

- Základné nastavenia modelu nekorešponujú s nastaveniami popísanými v rozbere. Pôvodný model dodaný v rámci žiadosti mal napríklad iný časový horizont ako bol popísaný v rozbere, pričom DR reportoval výsledky v rozbere korešponujúce nastaveniu modelu (t.j. výsledky z iného časového horizontu, ako bol popísaný vo FER).
- Popis extrapolácii KM dát o celkovom prežívaní v dodanom rozbere nekorešponoval s nastaveniami modelu. Pôvodný FER dodaný v rámci žiadosti popisoval extrapoláciu KM dát z novšieho DCO, pričom tieto údaje dodal až v rámci odpovede na výzvu číslo 3.
- Viaceré nedostatky boli napravené po výzve číslo 3, v ktorej DR dodal aktuálnejší model spolu s aktualizovaným rozborom.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model predložený DR po výzve číslo 3 s mediánom sledovania OS 35,8 mesiacov v ramene s OSI a 27,0 mesiacov v ramene s ERLO/GEF (DCO 6/2019). V základom scenári sa predpokladá rovnaká účinnosť AFA, ERLO a aj GEF. OSI je v základom scenári nákladovo efektívny len voči komparátoru AFA, pričom ICUR (OSI vs. AFA) je ■■■ eur/QALY. Naopak, nie je nákladovo efektívny voči ERLO s ICUR (OSI vs. ERLO) ■■■ eur/QALY ani voči GEF s ICUR (OSI vs. GEF) ■■■ eur/QALY.

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	OSI	ERLO	GEF	AFA
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
QALY				
pred progresiou	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady				
PF lieky	■	■	■	■
PF podanie liekov	■	■	■	■
PF management	■	■	■	■
Vedľajšie účinky	■	■	■	■
PD management	■	■	■	■
Terminálna starostlivosť	■	■	■	■
Následná liečba	■	■	■	■
Náklady na progresiu kvôli CNS metastázam	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
OSI vs.		ERLO	GEF	AFA
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		■	■	■
Prahová hodnota - násobok *		3	3	3
Prahová hodnota - v eur *		54 325,93	54 325,93	54 325,93

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR s údajmi z najaktuálnejšieho DCO (6/2019) ukazuje, OSI nie je nákladovo efektívny voči komparátorom ERLO a GEF pri požadovanej úhrade.

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

- Zvýšenie podielu mužov z 30 % na 37 %;
- Využitie priebehu krivky OS z ramena OSI aj na komparátor AFA;
- Aplikovanie HR na ukazovateľ PFS pre komparátor AFA;
- Implementácia vyprchania prínosu z liečby OSI;
- Implementácia poklesu kvality života v dôsledku starnutia populácie;
- Zotrvanie na liečbe v prvej línii definované priebehom TTD s využitím weibullovej extrapolácie;
- Úprava nákladov na manažment jednotlivých stavov a na liečbu metastáz v CNS;
- Zmena nákladov na podávanie liekov vo forme tabliet;
- Korekcia zastúpenia jednotlivých režimov v následnej liečbe;
- Úprava nákladov na testovanie mutácie T790M;
- Aktualizovanie nákladov na AE;
- Aktualizovanie nákladov na terminálnu starostlivosť;
- Implementácia korekcie na nespotrebované balenie liekov.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR využil pre projektovanie OS závislé modelovanie kriviek, ktoré môže zvýhodňovať rameno OSI v porovnaní so samostatným modelovaním.
- Modelované terapeutické režimy v následnej liečbe nemusia plne odrážať reálnu klinickú prax. Vzhľadom na použité zloženie následnej liečby môže preto dochádzať k neadekvátnemu zvýhodneniu OSI.
- Kvalita predloženého modelu aj FER je nízka, až na hrane akceptovateľnosti. Nastavenia vo FER sú nedostatočne popísané a v niektorých prípadoch nesedia s nastavením modelu. DR v odpovedi na otázky v rámci mailovej komunikácie neodpovedá na položené otázky, viaceré odpovede sú obsahovo mimo položenej otázky. Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model s mediánom sledovania OS 35,8 mesiacov v ramene s OSI a 27,0 mesiacov v ramene s ERLO/GEF (DCO 6/2019). V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok OSI voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

OSI preukázal klinický prínos voči štandardnej liečbe ERLO, GEF a aj AFA (voči ERLO a GEF ■ QALY a voči AFA ■ QALY), preto rozšírenie indikačného obmedzenia o liečbu v prvej línii by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s EGFR+ NSCLC na Slovensku. OSI pri požadovanej výške úhrady nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti. OSI dosahuje ICUR voči ERLO vo výške **182 296 eur/QALY** a voči GEF **149 601 eur/QALY**, pričom prahová hodnota je 54 326 eur/QALY. Voči AFA dosahuje ICUR **684 999 eur/QALY**, pričom prahová hodnota je 36 217,29 eur/QALY. Aby Tagrisso bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 4 728,36 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z modelovania terapeutických režimov v následnej liečbe, ktoré nemusí dostatočne odrážať reálnu klinickú prax, z použitia závislého modelovania v OS a z nízkej kvality FER a modelu. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Tagrisso na úrovni ■ eur.

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

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad vo výške ■■■ eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Pri splnení NIHO odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Tagrisso v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad na VZP po zarataní nahrádzanej liečby bude v tretí rok vo výške ■■■ eur.

Odhadovaný dopad na rozpočet sa týka iba indikácie EGFRm+ NSCLC. 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 čerpá údaje o očakávanej incidencii rakoviny pľúc (Dg. C34) z Národného onkologického registra (NOR) Slovenskej republiky (získané 11/2022) [49]. Podiel pacientov s NSCLC z celkového počtu predpokladá vo výške 84,86 % na základe údajov z NOR. Z celkového počtu pacientov s NSCLC, na základe publikácie z roku 2018 [50], predpokladá podiel adenokarcinómu na úrovni 30,12 %, z toho vhodných na testovanie je 78,38 % a pozitívnych na EGFR mutáciu 14,94 %. Z celkového počtu pacientov s ostatnými histologickými typmi predpokladá 21,05 % testovaných pacientov a z nich pozitivitu na úrovni 10,73 %. Nakoniec z celkového počtu NSCLC EGFRm+ pacientov, predpokladá že v štádiu IIIB a IV je 68,81 % pacientov.

DR odvodzuje údaje o prevalencii v rokoch 2023 až 2027 na základe extrapolácie údajov z ČR. Jednotlivé percentuálne podiely pacientov sú rovnaké ako pri výpočte incidencie, pričom progresiu z prevalentných pacientov uvádza na úrovni 30 %. Táto hodnota pochádza z publikácie Uramoto, 2014 [51] a z kvalifikovaného odhadu. Nakoniec uvádza mieru pacientov liečených v prvej línii na úrovni 74,94 % pre incidenciu aj prevalenciu. Tento údaj je založený na výsledkoch stredo európskej observačnej štúdie INSIGHT [52]. DR predpokladá penetráciu trhu od ■■■ % v prvom roku po 87 % v roku 2027.

DR počíta so vstupom na trh v septembri roku 2023. DR predpokladá postupný prírastok pacientov v jednotlivých mesiacoch. Výpočet prírastku pacientov v každom roku je sumarizovaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Do výpočtu dopadu DR započítava len náklady na liečbu. Jednotliví pacienti zotrávajú na liečbe v trvaní ■■■ cyklov pri liečbe liekom Tagrisso a ■■■ cyklov pri liečby ostatnými TKI. Tieto hodnoty predstavujú odhadovaný medián TTD podľa Weibullovej distribúcie. DR v súčasnosti predpokladá 50 % zastúpenie AFA, 40 % zastúpenie ERLO a 10 % GEF v terapeutickú praxi na Slovensku. Jednotlivé náklady DR používa podľa ZKL (platný 11/2022). Vo výpočte sa zohľadňuje RDI na úrovni ■■■ % len v prípade komparátorov. Náklady na terapeutický mix komparátorov vyčíslil na ■■■ eur. DR predložil výpočet dopadu na rozpočet v rámci odpovede na výzvu č. 1. Následne, v rámci odpovede na výzvu č. 3, aktualizoval cenu Tagrisso na 4 728,36 eur, pričom nepredložil aktualizovaný dopad na rozpočet. Uvedená cena bola v modeli dopadu na rozpočet aktualizovaná a takto upravený dopad na rozpočet považujeme za základný scenár.

Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

Rok	Podiel (%)	2023	2024	2025	2026	2027
Ženy		977	994	1006	1016	1025
Muži		2214	2239	2260	2277	2295
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 (e)	14,94 %	96	97	98	99	99
Testovanie iné typy (z a-b)	21,05 %	398	404	408	411	414
EGFR+ ostatné NSCLC (f)	10,73 %	43	43	44	44	44
SPOLU EGFR (e+f)		139	140	142	143	143
IIIB a IV	68,81 %	96	96	98	98	98
1. Línia (c)	74,94 %	72	72	73	73	73
Odhadovaná prevencia	100 %	5 850	5 927	5 988	6 037	6 087
NSCLC (a)	84,86 %	4 964	5 030	5 081	5 123	5 165
Adenokarcinóm (b)	30,12 %	1 495	1 515	1 530	1 543	1 556
Testovanie adenokarcinómu	78,38 %	1 172	1 187	1 199	1 209	1 220
EGFR+ adenokarcinóm (e)	14,94 %	175	177	179	181	182
Testovanie iné typy (z a-b)	21,05 %	730	740	747	754	760
EGFR+ ostatné NSCLC (f)	10,73 %	78	79	80	81	82
SPOLU EGFR (e+f)		253	256	259	262	264
I-III A	58,04 %	147	176	178	180	182
Progresia z prevalentných	30,00 %	44	53	53	54	55
1. línia (d)	74,94 %	30	36	36	37	38
SPOLU (c + d)		102	108	109	110	111
Očakávaný počet pacientov liečených v 1L		1	87	89	94	97

¹Počítané 4 mesiace v roku 2023

Zdroj: [15]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR s aktualizovanou cenou Tagrisso vo výške 4 728,36 eur sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

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

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

	0 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (TKI)	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme niektoré predpoklady, ktoré v základnom scenári použil DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** odhad incidencie a prevalencie DR. Tieto hodnoty sú veľmi podobné hodnotám publikovaným spoločnosťou Pharm-In v rámci analytickej aplikácie Epi-VIEW® [53].
- **Neakceptujeme** niektoré podiely použité pri odhade cieľovej populácie. Pri odhade podielu pacientov v štádiu IIIB a IV z incidentných, považujeme za vhodnejšie použiť percentuálne hodnoty z publikácie Ondrušová et al. 2018 [50], ktorá sa použila ako hlavný zdroj pri výpočte počtu pacientov. Pri odvodení počtu pacientov sme upravili túto hodnotu na 80,91 %. Rovnako aj podiel pacientov v štádiu I-IIIa z prevalentných čerpáme z tejto publikácie, ktorá udáva hodnotu 19,88 %.
- Využitie mediánu TTD **neakceptujeme**. Dĺžka liečby bola v modeli upravená implementáciou priebehu extrapolácie Weibullovou distribúciou krivky TTD zo štúdie FLAURA korigovanej na 30,4 dňový cyklus pre OSI a komparátory.
- **Neakceptujeme** penetráciu trhu až do 87,39 %. V podaní pre Anglický NICE sa počítalo s penetráciou trhu do 80 % a v Českej republike do 60 %. Ako reálnejší scenár považujeme rast penetrácie ako akceptoval NICE, z úrovne 20 % v roku 2023, 40 % v roku 2024, 60 % v roku 2025 po 80 % v rokoch 2026 a 2027 [27]. Klinický odborník uviedol, že predpokladá ročne 80 pacientov vhodných na liečbu OSI.

Tabuľka 19: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO

Rok	Podiel (%)	2023	2024	2025	2026	2027
Ženy		977	994	1006	1016	1025
Muži		2214	2239	2260	2277	2295
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	849
Testovanie adenokarcinómu	78,38 %	639	648	654	660	665
EGFR+ adenokarcinóm (e)	14,94 %	96	97	98	99	99
Testovanie iné typy (z a-b)	21,05 %	398	404	408	411	414
EGFR+ ostatné NSCLC (f)	10,73 %	43	43	44	44	44
SPOLU EGFR (e+f)		138	140	141	143	144
IIIB a IV	80,91 %	112	113	114	115	116
1. línia (c)	74,94 %	84	85	86	87	87
Odhadovaná prevalencia	100 %	5 850	5 927	5 988	6 037	6 087
NSCLC (a)	84,86 %	4 964	5 030	5 081	5 123	5 165
Adenokarcinóm (b)	30,12 %	1 495	1 515	1 531	1 543	1 556
Testovanie adenokarcinómu	78,38 %	1 172	1 187	1 200	1 209	1 219
EGFR+ adenokarcinóm (e)	14,94 %	175	177	179	181	182
Testovanie iné typy (z a-b)	21,05 %	730	740	747	754	760
EGFR+ ostatné NSCLC (f)	10,73 %	78	79	80	81	82
SPOLU EGFR (e+f)		253	257	259	262	264
I-IIIa	19,88 %	50	51	52	52	52
Progresia z prevalentných	30,00 %	15	15	15	16	16
1. línia (d)	74,94 %	11	11	12	12	12
SPOLU (c + d)		95	96	97	98	99
Očakávaný počet pacientov liečených v 1L		6	39	58	79	79

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad vo výške ■■■ eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Tagrisso.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy z dôvodu neistoty bude úhrada VZP za Tagrisso v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ eur, pričom čistý dopad Tagrisso po odrátaní nákladov na nahrádzanú liečbu bude ■ eur.

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

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov	6	39	58	79	79
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Hrubý dopad – požadovaná úhrada (4 728,36 €)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad – NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti (■ €)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad – NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■ €)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix AFA, ERLO a GEF)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad – požadovaná úhrada (4 728,36 €)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad – NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti (■ €)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad – NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■ €)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €

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

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

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	31	49	69
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Hrubý dopad – požadovaná úhrada (4 728,36 €)	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad – NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti (■ €)	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad – NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■ €)	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix AFA, ERLO a GEF)	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad – požadovaná úhrada (4 728,36 €)	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad – NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti (■ €)	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad – NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■ €)	■ €	■ €	■ €

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
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)

OSI preukázal signifikantné prínosy z pohľadu morbidít voči v súčasnosti zaužívaným TKI. V skupine pacientov s metastázami v CNS predstavuje OSI prínos prameniáci v schopnosti prechádzať hemato-encefalickou bariérou. Výskyt nežiadúcich účinkov pri liečbe OSI je v porovnaní s komparátormi nižší.

Odborník uviedol, že OSI v štúdií FLAURA preukázal aktivitu aj u pacientov s metastázami do mozgu, čo je výrazný benefit pre túto skupinu pacientov oproti liečbe prvo- a druho-generačnými EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

OSI je v súčasnosti v odporúčaní ESMO ako liečivo prvej voľby pri pacientoch v pokročilom štádiu ochorenia v prvej línii. Nezaradenie lieku OSI do ZKL by mohlo mať vplyv na nárast frustrácie klinických odborníkov.

Prínosy implementovania hodnoteného liečiva zhrnul klinický odborník nasledovne: lepší profil toxicity ako doteraz používané liečivá, dlhodobý dosiahnutý lepší výkonnostný stav pacientov, dlhšie pokračovanie v ambulantnej liečbe bez potreby hospitalizácií a zaťažovania zdravotníckeho systému, lepšie klinické výsledky, efektívnosť liečiva pri iniciálnom postihnutí mozgu metastázami. Pre mladých pacientov (liečia sa v našom centre aj tridsaťroční pacienti) je predmetná liečba zárukou plnohodnotného života (v rodinnom živote, možnosť aj pokračovania v zamestnaní) a dlhodobej parciálnej remisie.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie OSI ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Inak sa nepodarilo identifikovať zásah do rovnosti súvisiaci so zaradením lieku do ZKL.

7.2. Organizačné aspekty

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

Pri zvažovaní použitia lieku Tagrisso je dôležité u všetkých pacientov určiť pozitívny stav mutácie EGFR. Validovaný test sa má uskutočniť s použitím nádorovej DNA získanej zo vzorky tkaniva alebo cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) získanej zo vzorky plazmy. Pri liečbe liekom Tagrisso v prvej línii zaniká potreba testovania prítomnosti mutácie T790M (ktorá je spojená so vznikom rezistencie na TKI) pred druhou líniovou terapiou. Potvrdenie prítomnosti tejto mutácie je potrebné pri liečbe OSI v druhej línii po zlyhaní terapie komparátormi. Pri testovaní je potrebná re-biopsia, ktorá môže byť u niektorých pacientov problematická [21, 27].

Liečivo OSI je podávané vo forme tabliet, predpokladáme samostatné užívanie pacientom. Rovnako sú však podávané aj komparátory.

Odborník sa vyjadril, že centrá zaoberajúce sa liečbou pľúcnych malignít s pozitívnymi biomarkermi sú zárukou najlepšej indikácie liečby.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa preskripčného obmedzenia má liečbu indikovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval danému liečivu. Organizácia *National Lung Cancer Forum for Nurses* pre NICE uviedla, že pacienti vždy hľadajú nové liečebné možnosti, ktoré im zlepšia symptómy a prežívanie bez negatívneho vplyvu na kvalitu ich života [27].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník uviedol, že NSCLC EGFR+ pacienti s pokročilým a metastatickým štádiom ochorenia môžu byť na Slovensku všetci liečení I. a II. generáciou EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi (afatinib, erlotinib, gefitinib). Zároveň konštatoval, že špecializované centrá zaoberajúce sa liečbou pľúcnych malignít s pozitívnymi biomarkermi sú zárukou najlepšej indikácie liečby, čo pre pacientov zo vzdialenejších častí Slovenska predstavuje potenciálny problém s dostupnosťou.

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

Liečivo OSI je podávané vo forme tabliet a tak predstavuje menší zásah do pracovného a každodenného života, pacienti nemusia absolvovať podávanie liečby ambulantne ako v prípade intravenózneho protinádorového liečiva.

Treba však poznamenať, že rovnako sú aj všetky komparátory podávané vo forme tabliet, neočakávame preto významné zlepšenie alebo zhoršenie oproti aktuálnemu stavu.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval danému liečivu. Rovnako aj organizácia *National Lung Cancer Forum for Nurses* nereportovala špecifické aspekty komunikácie doktor-pacient. Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiadúcim účinkom lieku, dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života [27].

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

OSI sa podáva dospelým pacientom. Počas liečby sa má zabrániť tehotenstvu. Ženy, rovnako aj muži musia užívať adekvátnu antikoncepciu. OSI je eliminovaný hlavne pečeňou, bezpečnosť a účinnosť tohto lieku však nebola stanovená u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Až do získania ďalších údajov sa neodporúča použitie OSI u tejto skupiny pacientov. Pri pacientoch s ťažkými poruchami funkcie obličiek s terminálnym štádiom ochorenia je potrebná opatrnosť pri užívaní OSI [21].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení 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): Mgr. Nina Královič
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Autor: Ing. Martin Schoeller
Interná kontrola a konzultácie: MUDr. Matej Palenčár
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

Schoeller M., Královič N., Šeliga L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35B; 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 odpovedí 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] Onkoinfo.sk; Nematobunkový karcinóm pľúc, dostupné 3/2023 online na odkaze: https://onkoinfo.sk/nematobunkovy_karcinom_pluc_uvod.html
- [2] Chevallier, M., Borgeaud, M., Addeo, A., Friedlaender, A., Oncogenic driver mutations in non-small lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol.* **2021**, 12(4), 217-237. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217
- [3] Masood, A., Kancha, R.K., Subramanian, J., Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib. *Semin. Oncol.* **2019**, 46(3), 271-283. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.08.004>
- [4] Li, A.R., Chitale, D., Riely, G.J., Pao, W., Miller, V.A., Zakowski, M.F., Rusch, V., Kris, M.G., Ladanyi, M., EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn.* **2008**, 10(3), 242-8. doi: 10.2353/jmoldx.2008.070178
- [5] Pottoer, C., Fresnais, M., Gilon, M., Jérusalem, G., Longuespée, R., Sounni, E.N., Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Breakthrough and Challenges of Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* **2020**, 12(3), 731. doi: 10.3390/cancers12030731
- [6] Huang, J., Deng, Y., Tin, M.S., Lok, V., Ngai, C.H., Zhang, L., Lucero-Prisno, D.E., Xu, W., Zheng, Z.-J., Elcarte, E., Withers, M., Wong, M.C.S., Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest.* **2022**, 161(4), 1101-1111. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.655
- [7] Chowanecová, G., Ondruš, D., Pokroky v liečbe EGFR-mutovaného nematobunkového karcinómu pľúc. *Onkológia* **2021**, 16(1), 22-28.
- [8] ESMO; ESMO príručka pre pacientov - Čo je nematobunkový karcinóm pľúc?, dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nematobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [9] Kasan, P., Andrašina, I., Beržinec, P., Benej, R., Bolješiková, E., Černá, M., Hamžík, J., Haruštiak, S., Kavecová, E., Kulišková, I., Malec, V., Mazál, J., Molnárová, A., Plank, L., Rozborilová, E., Wagnerová, M., Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu. **2016**, ISBN: 978-80-906589-2-9. Dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf
- [10] Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist.* **2018** Jul;23(7):844-848. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0659. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650687; PMCID: PMC6058324.
- [11] Tomek F., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nematobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; **2023**; Bratislava: NIHO.
- [12] Casal-Mouriño, A., Ruano-Ravina, A., Lorenzo-González, M., Rodríguez-Martínez, Á., Giraldo-Osorio, A., Varela-LEma, L., Pereiro-Brea, T., Barros-Dios, J.M., Valdés-Cuadrado, L., Pérez-Ríos, M. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Trans. Lung. Cancer Res.*, **2021**, 10(1), 506-518. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.40
- [13] American Cancer Society; Lung Cancer Survival Rates, dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- [14] Goebel, C., Loudon, C.L., Mckenna, R.Jr, Onugha, O., Wachtel, A., Long, T., Diagnosis of Non-small Cell Lung Cancer for Early Stage Asymptomatic Patients. *Cancer Genomics Proteomics.*, **2019**, 16(4), 229-244. doi: 10.21873/cgp.20128
- [15] Držiteľ registrácie, Farmako-ekonomický rozbor lieku Tagrisso a jeho prílohy, ID konania 27278. dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27278>
- [16] Remon, J., Soria, J.-C., Peters, S. 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. *Ann. Oncol.*, **2021**, 32(12), 1637-1642. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994
- [17] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2023-30.6.2023, dostupné 6/2023 online na odkaze: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202306/cast_A_zoznam_liekov_k_01_06_2023.xls
- [18] Cortiula, F., Reymen, B., Peters, S., Van Mol, P., Wauters, E., Vansteenkiste, J., De Ruysscher, D., Hendriks, L. E. L. Immunotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: state of the art and novel therapeutic approaches. *Ann. Oncol.*, **2022**, 33(9), 893-908. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.013>
- [19] Passaro, A., Leigh, N., Blackhall, F., et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, **2022**, 33(5), 466-487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.003>
- [20] Hendriks, L.E., Kerr, K.M., Menis, J., et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **2023**, article in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Tagrisso, dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/document/s/product-information/tagrisso-epar-product-information_sk.pdf

- [22] EMA; Tagrisso, dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
- [23] He, J., Huang, Z., Han, L., Gong, Y., Xie, C. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review). *Int. J. Oncol.*, **2021**, 59(5)30. doi: 10.3892/ijo.2021.5270
- [24] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Giotrif, dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=7597A
- [25] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Erlotinib Sandoz, dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=7459C
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Iressa, dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=87371
- [27] NICE; Technology appraisal guidance [TA654]. Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. **2020**. Dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta654>
- [28] SUKL; Hodnotící zpráva Tagrisso, SUKL243996, **2019**. Dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUCLS243996%2F2019>
- [29] ClinicalTrials.gov; NCT02296125, AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA). Dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02296125?cond=NCT02296125&draw=2&rank=1>
- [30] Liang, W., Wu, X., Fang, W. et al. Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. *PLoS One.*, **2014**, 9(2). doi: 10.1371/journal.pone.0085245.
- [31] Xie, T., Zou, Z., Liu, C., et al. Front-Line Therapy in EGFR Exon 19 Deletion and 21 Leu858Arg Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2021**, 2021:9311875. doi: 10.1155/2021/9311875
- [32] Park, K., Tan, E.-H., O'Byrne, K., Zhang, L., Boyer, M. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **2016**, 17(5), 577-589. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)
- [33] Paz-Ares, L., Tan E.-H., O'Byrne, K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann. Oncol.*, **2017**, 28, 270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611
- [34] Batson, S., Mitchell, S.A., Windisch, R. et al. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco. Targets Ther.*, **2017**, 10, 2473-2482.
- [35] Ramalingam, S.S., Vansteenkiste, J., Planchard, D. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.*, **2020**, 382(1), 41-55. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- [36] Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2018**, 378(2), 113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
- [37] Leighl, N.B., Karaseva, N., Nakagawa, K., Cho, B.-C. et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cancer.*, **2020**, 125, 49-57. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.006.
- [38] Kapellerová, A., Kuková, Z. Choroby pľúcneho interstícia v detskom veku. *Pediatrica pre prax*, **2009**, 10(6). Dostupné 5/2023 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/54bebbe794ca3bb57f0d5bb50dd8e0fa.pdf>
- [39] Doležalová, I., Rektor, I., Stevens-Johnsonův syndrom – komplikace v rámci neurointenzivní péče. *Neurologia pre prax*, **2017**, 18(5). Dostupné 5/2023 online na odkaze: <https://www.solen.sk/casopisy/neurologia-pre-prax/stevens-johnsonuv-syndrom-komplikace-v-ramci-neurointenzivni-pece>
- [40] CADTH; Osimertinib (Tagrisso) for Non-small Cell Lung Cancer – Final Clinical Guidance Report. **2017**. Dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_fn_cgr.pdf
- [41] Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* **2014**;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health.* 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.
- [42] CADTH, Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer (first line)- Final Clinical Guidance Report. Dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10137OsimertinibNSCLC_fnCGR_NOREDACT_Post_04Jan2019_final.pdf
- [43] SMC, osimertinib 40mg and 80mg film-coated tablet (Tagrisso®). Dostupné 3/2023 online na odkaze: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2089/osimertinib_tagrisso_final_jan_2017_for_website.pdf
- [44] Labbé C., Leung Y., Silva Lemes J.G., et al. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer.* **2017**, 18(4):388-395
- [45] Nafees B., Stafford M., Gavriel A., Bhalla S., Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual. Life Outcomes.* **2008**, 6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84.
- [46] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health.* **2010**;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x

[47] Držiteľ registrácie, Farmako-ekonomický rozbor lieku Osimertinib a jeho prílohy, ID konania 21868. Dostupné 4/2023 online na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/21868>

[48] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; použité v 05/2023; <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[49] NCZI; Národný onkologický register SR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>

[50] Ondrušová M., Suchanský M. Kvantifikácia počtu pacientov s pokročilým a metastatickým nemalobunkovým ALK pozitívnym karcinómom pľúc v SR. *Pharm-In*, **2018**.

[51] Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl. Lung. Cancer. Res.* **2014**;3(4):242-249.

[52] Ramlau, R. a kol. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe The INSIGHT Study. *Journal of Thoracic Oncology*. **2015**.

[53] Ondrušová, M., Kyseliová, A., Suchanský, M. Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru priedušiek a pľúc v SR. [online]. Bratislava. 2023. v2.00.00. [cit. 2023-06-22]. Pharm-In. Analytická aplikácia Epi-VIEW. www.pharmin.sk

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka

S cieľom zachovania anonymity odborníkov boli odpovede v dotazníku prevedené do jednotného rodu.

<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 dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte 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	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	
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):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Odborník vo vyhlásení uviedol, že DR uhradil jeho náklady súvisiace s účasťou na medzinárodných konferenciách.
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Relevantný klinický ukazovateľ liečby je výsledok klinickej štúdie FLAURA, kde bol stanovený primárny ukazovateľ účinnosti prežívanie bez progresie (PFS progression -free survival). V klinickej štúdii bola liečba osimertinibom spojená aj s významne dlhším celkovým prežívaním pacientov. 2. Klinicky významná odpoveď na liečbu u pokročilého a metastatického NSCLC EGFR+ je parciálna remisia ochorenia a dlhodobá stabilizácia na liečbe. 3. Osimertinib v prvej línii liečby pokročilého a metastatického NSCLC EGFR+ sa používa už niekoľko rokov v EU. Na našom špecializovanom pracovisku máme skúsenosti s touto liečbou ako registrovaného liečiva v danej indikácii. Liečivo je veľmi dobre tolerované u pacientov, zlepšuje

	<p>kvalitu života a prevyšuje výsledkami v prežívaní bez progresie a v celkovom prežívaní liečivá z prvej a druhej generácie EGFR tyrozínkinázových inhibítorov.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. Predpokladám približne 80 pacientov ročne.</p> <p>2. Liečivo osimertinib je indikované v prvej línii len u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR: Ex19DEL a L858R. Nie je indikovaný na iné zriedkavejšie aktivujúce mutácie génu EGFR (uncommon mutations).</p> <p>Osmertinib v štúdií FLAURA preukázal aktivitu aj u pacientov s metastázami do mozgu, čo je výrazný benefit pre túto skupinu pacientov oproti liečbe prvo- a druho-generačnými EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi. (Medzi pacientami s NSCLC, ktorí majú aktivujúce mutácie EGFR sa metastázy do mozgu diagnostikujú u 25% pacientov a približne u 50% sa vyvinú do troch rokov po diagnóze.)</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Hodnotené liečivo nie je používané nad rámec SPC.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. Pacient je diagnostikovaný pneumológom . Patológ stanoví histologickú diagnózu a zrealizuje molekulárno - genetické vyšetrenie. Následne prebieha liečba na onkologickom pracovisku.</p> <p>2. Liečba EGFR+NSCLC v súčasnosti prebieha takmer výlučne kategorizovaným liekom afatinib alebo prípadne erlotinib a gefitinib. Ošetrojúci lekár má možnosť výberu z prvej a druhej generácie liečiv.</p> <p>3. Klinický onkológ sa riadi odporúčeniami ESMO, platia v celej EU, sú prehľadné a dostačujúce.</p> <p>4. O následnej liečbe po progresii na liečive osimertinib prebiehajú odborné diskusie. Doporučená je rebiopsia, nakoľko môže dôjsť k progresii ochorenia z dôvodov: on-target (vznik rezistentnej EGFR mutácie), off-target (aktivácia inej signálnej dráhy, napríklad MET amplifikácia) alebo fenotypová transformácia. V klinickej praxi v súčasnosti sa na Slovensku najčastejšie táto skupina pacientov lieči po progresii ochorenia v druhej línii chemoterapiou (kombinácia na báze platiny). Kombinovaná liečba karboplatina a paklitaxel s bevacizumabom a atezolizumabom (klinická štúdia IMPOWER 150) nie je používaná v praxi v SR.</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečivo osimertinib administruje klinický onkológ na ambulancii.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>NSCLC EGFR+ pacienti s pokročilým a metastatickým štádiom ochorenia môžu byť na Slovensku všetci liečení I. a II. generáciou EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi (afatinib, erlotinib, gefitinib).</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty</p>	<p>Implementácia hodnoteného liečiva osimertinib je prínosom pre pacientov : lepší profil toxicity ako doteraz používané liečivá, dlhodobý dosiahnutý lepší výkonnosťný stav pacientov, dlhšie pokračovanie v ambulantnej liečbe bez potreby hospitalizácií a zaťažovania zdravotníckeho systému, lepšie klinické výsledky, efektívnosť liečiva pri iniciálnom postihnutí mozgu metastázami. Pre mladých pacientov (liečia sa v našom centre aj tridsaťroční pacienti) je predmetná</p>

poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	liečba zárukou plnohodnotného života (v rodinnom živote, možnosť aj pokračovania v zamestnaní) a dlhodobej parciálnej remisie.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hodnotené liečivo by mal predpisovať klinický onkológ. Centrá zaoberajúce sa liečbou pľúcnych malignít s pozitívnymi biomarkermi sú ale zárukou najlepšej indikácie liečby.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> Zdravotné poisťovne schvaľujú liečbu často na obdobie 2-3 mesiacov, čo znamená, že pacientov musíme veľmi často cca každé 2 mesiace posilať na CT vyšetrenie (radiačná a finančná záťaž), pretože musíme predložiť zdravotnej poisťovni dôkaz efektu liečby. Targetová liečba je dlhodobá, mesiace až roky a uvítala by som, keby sa CT kontroly realizovali podľa rozhodnutia lekára a nie zdravotnej poisťovne.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> Osimertinib patrí do prvej línie liečby EGFR+NSCLC – indikovaný v EU štandardne v tejto indikácii. Preniesť liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe je cieľom každého klinického onkológa na Slovensku. V porovnaní s EGFR TKI prvej a druhej generácie má vyššiu účinnosť a nižšiu toxicitu. Nižšia toxicita znamená lepšiu kvalitu života, čo je veľmi dôležitý parameter u pacientov s pokročilým a metastatickým ochorením. Aktivita liečiva aj u pacientov s metastázami v mozgu je veľkým pozitívom a predurčuje túto liečbu do prvej línie liečby. V klinickej štúdii bola liečba osimertinibom spojená aj s významne dlhším celkovým prežívaním pacientov. Uvítal by som uprednostnenie liečby pacientov s NSCLC podľa biomarkerov (nie je to veľká skupina pacientov) v centrách liečby pľúcnych malignít (Bratislava UNB Ružinov, Bratislava NOU, Nitra Zobor, Banská Bystrica, VOU Košice). Získali by sme viac informácií o počte pacientov v SR a používaných targetových liečbách a taktiež skúsenosti špecializovaných pracovísk sú prínosom pre pacientov. 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva osimertinib (OSI) v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 výziev na opravu cez portál kategorizácie a jednej e-mailovej žiadosti o súčinnosť. Priebeh komunikácie relevantnej pre hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedi je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

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

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 21.3.2023	Dátum odpovede: 31.3.2023	
<u>Dodanie modelu s dopadom na rozpočet vo forme Excel súboru.</u> Model považujeme za nevyhnutný pre vyhodnotenie navrhovaného dopadu na rozpočet a býva štandardnou súčasťou žiadosti o kategorizáciu lieku.	DR poskytol požadovaný model dopadu na rozpočet. Z dôvodu zachovania obchodného tajomstva predložil DR model formou iného konania.	Odpoveď akceptujeme .

Tabuľka 23: Výzva číslo 2 v zmysle § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 6.4.2023	Dátum odpovede: 5.5.2023	
Predložiť priame alebo nepriame porovnanie medzi posudzovanou intervenciou (osimertinib) a všetkými relevantnými komparátormi (afatinib, erlotinib, gefetinib). Výsledky tohto porovnania následne zapracovať do modelu, najmä s ohľadom na porovnanie účinnosti osimertinibu a afatinibu.	DR nepredložil priame alebo nepriame porovnanie medzi OSI a AFA. Poskytol len NMA porovnávajúcu komparátory. DR poukazuje na fakt, že model má implementovaný alternatívny scenár, ktorý upravuje HR PFS (AFA vs. GEF). Zároveň argumentuje, že uvedený postup akceptoval NICE.	Odpoveď čistočne akceptujeme . Akceptujeme, že v ukazovateli PFS vykazuje OSI prínos voči AFA, pričom akceptujeme PFS pri komparátore AFA s aplikovaním HR zo štúdie LUX-Lung-7. Neakceptujeme však prínos OSI voči AFA v ukazovateli OS.

Tabuľka 24: Výzva číslo 3 v zmysle § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 17.5.2023	Dátum odpovede: 16.6.2023	
Zapracovať do farmako-ekonomického modelu dáta z najnovšieho data cut-off (DCO) zo štúdie FLAURA.	DR predložil aktualizovaný model s dátami z najnovšieho DCO. DR konštatoval, že okrem Slovenska nebola v žiadnom inom štáte vytvorená požiadavka na aktualizáciu dát o celkovom prežívaní, čím vysvetľuje, že nebolo možné ku dňu odpovede dodať dostatočne robustný a validný model. DR z tohto dôvodu uprednostňuje pôvodné podanie a jeho prílohy tak, ako boli podané.	Odpoveď čistočne akceptujeme . DR predložil model s aktualizovanými údajmi o celkovom prežívaní, zároveň so zmenenými hodnotami v modeli (najmä náklady). Taktiež v modeli upravil výšku úhrady za Tagrisso. Tieto zmeny popisuje v aktualizovanom FER, ktorý poskytol. Takto predložený model považujeme za základný scenár napriek pochybnosti o jeho validite a robustnosti vyjadrenej DR. Neakceptujeme však tvrdenie DR, že model nie je dostatočne validný a robustný. Máme za to, že dodaný model vykazuje menej nedostatkov ako pôvodný model poskytnutý v rámci žiadosti.

Tabuľka 25: Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 28.4.2023	Dátum odpovede: 5.5.2023	
Zdroj údajov o rozdelení pacientov v následnej liečbe a trvaní následnej liečby.	Údaje o následnej liečbe podľa DR vychádzajú zo štúdie FLAURA, pričom sa jednotlivé liečebné režimy upravili podľa praxe na Slovensku.	Odpoveď neakceptujeme . Jednotlivé percentuálne podiely pacientov na jednotlivých liečebných režimoch boli prepočítané.
Zdroj údajov o dĺžke následnej liečby pemetrexedom.	DR vysvetlil odvodenie dĺžky následnej liečby platinovým dubletom.	Odpoveď neakceptujeme . Platinový dublet sa v modeli v základom scenári nevyužíva.

Poskytnúť zdroj 30 % progresie z prevalentných pacientov v odhade počtu pacientov v dopade na rozpočet.	DR uviedol, že táto hodnota vychádza z kvalifikovaného odhadu, pričom počet pacientov pre Slovensko bol konzultovaný s odborníkmi.	Odpoveď akceptujeme .
Zdroj údajov o 74,94 % podiele pacientov na prvej línii liečby v odhade počtu pacientov v dopade na rozpočet.	DR uviedol, že údaj pochádza zo štúdie INSIGHT.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetlenie predpokladu dĺžky liečby v modeli dopadu na rozpočet.	DR aktualizoval model dopadu na rozpočet, pričom dĺžku liečby upravil na hodnotu zo štúdie FLAURA podľa Weibullovej distribúcie TTD údajov.	Odpoveď neakceptujeme , keďže podľa indikačného obmedzenia navrhovaného DR má liečba trvať do progresie ochorenia.

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 26: NMA 1 INPLASY2020100059 checklist validity

Study reference	NMA1 INPLASY2020100059 [31]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	No
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
<i>Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis</i>	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	Yes
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Unclear
<i>Analysis methods</i>	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	Yes
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Yes
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Unclear
<i>Reporting Quality and Transparency</i>	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	No
15. Are the individual study results reported?	No

16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Yes
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Yes
<i>Interpretation of findings</i>	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
<i>Conflict of interests</i>	
21. Were there any potential conflicts of interest?	No
22. If yes, were steps taken to address these?	Not applicable