

Liečivo sotorasib (Lumykras) na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc s mutáciou KRAS G12C po progresii po minimálne jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 27418; ATC skupina: L01XX73; ŠÚKL kód: 9393D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 30.5.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

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

Autori: Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD., Mgr. Nina Kráľovič

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo sotorasib (Lumykras) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 22.12.2022. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 23.12.2022), t.j. termín 1.5.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Lumykras aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Lumykras je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Lumykras zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 30.05.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk).

Rozhodnutie o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27418>

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

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

Problematika:

Karcinóm pľúc je závažné nádorové ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách alebo v pľúcnom parenchýme. K hlavným rizikovým faktorom ochorenia patrí fajčenie. Celosvetovo bol v roku 2020 karcinóm pľúc druhým najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny, pričom v počte úmrtí patril karcinóm pľúc na prvé miesto.

Histologicky rozoznávame dva typy karcinómu pľúc, malobunkový karcinóm pľúc (SCLC z angl. Small Cell Lung Cancer) a nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. Non-Small Cell Lung Cancer). NSCLC tvoria zhruba 80 % všetkých nádorov pľúc. V posledných rokoch boli odhalené v nádorových bunkách špecifické mutácie, ako napríklad mutácie receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR), génu Kirsten Rat Sarcoma (KRAS), génu anaplastickej lymfómovej kinázy (ALK) a ďalšie. KRAS je proteín zúčastňujúci sa bunkovej signalizácie. Mutácia v géne KRAS G12C spôsobí jeho trvalú aktiváciu, čo vedie k nekontrolovateľnému rastu buniek.

Pacienti s NSCLC sú zvyčajne diagnostikovaní v pokročilom štádiu ochorenia, keď je chirurgická liečba už nemožná a ochorenie nie je vyliečiteľné. Prognóza 5-ročného prežívania pri lokálne pokročilom ochorení je 37 % a pri metastatickom ochorení 9 % pacientov. Liečba lokálne pokročilého neresekovateľného a metastatického štádia ochorenia sa zameriava na predĺženie prežívania a zvýšenie kvality života pacientov.

Nekuratívne liečivo sotorasib (liek Lumykras) je určené pre dospelých pacientov v monoterapii na liečbu pokročilého NSCLC s mutáciou KRAS G12C, u ktorých došlo k progresii po minimálne jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby. EMA¹ schválila použitie lieku Lumykras v krajinách Európskej únie 6.1.2022 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Lumykras do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 22.12.2022 a žiada o kategorizáciu balenia veľkosti 240 tabliet x 120 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu v súlade s EMA.

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Je liečivo sotorasib (liek Lumykras) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s NSCLC s KRAS G12C mutáciou po progresii po minimálne jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo sotorasib (liek Lumykras) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva sotorasib (liek Lumykras)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) po progresii • MKCH-10² : C34. Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MeSH³ : Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia dospelým na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) s mutáciou KRAS G12C, u ktorých došlo k progresii po minimálne jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia dospelým na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C, u ktorých došlo k progresii po minimálne jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Sotorasib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektívny inhibítor KRAS G12C (vírusový homológ onkogénu vírusu Kirsten Rat Sarcoma), ktorý sa kovalentne a ireverzibilne viaže na jedinečný cysteín KRAS G12C. Inaktivácia KRAS G12C sotorasibom má blokovať signalizáciu a prežitie nádorových buniek, inhibovať bunkový rast a selektívne podporovať apoptózu v nádoroch obsahujúcich KRAS G12C, onkogénny faktor tumorigenézy. • Odporúčaná dávka je 960 mg sotorasibu (osem 120 mg tabliet) jedenkrát denne, každý deň v rovnakom čase. <p>MeSH: sotorasib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Docetaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastická látka podporujúca zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov a brániaca ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu a narušeniu mikrotubulárnej siete v bunkách, nevyhnutnej pre bunkové delenie. • Odporúčaná dávka v monoterapii je 75 mg/m² podaných intravenózne každé tri týždne. DR predpokladané dávkovanie v súlade s SPC. <p>Pemetrexed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. • Odporúčaná dávka v monoterapii je 500 mg/m² BSA⁴ podaných intravenózne v prvý deň každého 21-dňového cyklu. DR predpokladá dávkovanie v súlade s SPC. <p>Erlotinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibítor tyrozínkinázového receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR). EGFR je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. V neklinických modeloch vedie inhibícia fosfotyrozínu EGFR k zastaveniu vývoja buniek a/alebo k usmrteniu buniek. • Odporúčaná dávka je 150 mg perorálne vo forme tabliet. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého NSCLC po progresii na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p>

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

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

⁴ BSA z angl. Body Surface Area – povrch tela pacienta

	MeSH: docetaxel, pemetrexed, erlotinib hydrochloride
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • meraná cez EORTC-QLQ-C30⁵, EORTC-QLQ-C13⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <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:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ 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.

⁶ EORTC-QLQ-LC13 = dotazník EORTC rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou pľúc. Dotazník reflektuje aj nežiadúce účinky cielených liečob a chirurgickej liečby.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁷ a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁸)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁷ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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