

Liečivo osimertinib (liek Tagrisso) vo forme monoterapie na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR v prvej línii u dospelých

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 32777; ATC skupina: L01EB04; ŠÚKL kód: 8020B).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 21.07.2024*

Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD., MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo osimertinib (Tagrisso) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 13.03.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 14.03.2024), t.j. termín 21.07.2024. 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 Tagrisso **aktuálne nie je v požadovanej indikácii** štandardne preplácaný. Liek Tagrisso je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Tagrisso zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 21.07.2024** (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/32777>.

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

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

Problematika:

Rakovina pľúc (karcinóm pľúc, bronchogénny karcinóm) je druhým najčastejšie sa vyskytujúcim typom rakoviny vo svete, pričom sa jej pripisuje prvé miesto v počte úmrtí na onkologické ochorenia.

Bronchogénny karcinóm vzniká malígnou transformáciou buniek v dýchacích cestách a pľúcnom parenchýme. Primárne rozoznávame dva typy karcinómov pľúc, malobunkový karcinóm pľúc (*angl.* small cell lung cancer, SCLC) a nemalobunkový karcinóm pľúc (*angl.* non-small cell lung cancer, NSCLC). NSCLC tvoria približne 80 % a ďalej sa klasifikujú na adenokarcinómy, epidermoidné karcinómy a veľkobunkové karcinómy. Najmä v prípade adenokarcinómov sa často stretávame so somatickými mutáciami génov kódujúcich bunkové receptory, napríklad mutácie v receptore pre epidermálny rastový faktor (EGFR). Tieto mutácie spôsobujú zmeny v štruktúre receptora, ktoré vedú ku nepretržitej aktivácii signálnych dráh zúčastňujúcich sa na raste a šírení nádoru. Príznakmi karcinómu pľúc sú pretrvávajúci kašeľ, hrudníková infekcia, dýchavičnosť, chrčanie, vykašliavanie krvi, neustupujúca bolesť v oblasti hrudníka alebo ramien, zachrípnutie a postupná strata hlasu. Väčšina pacientov s NSCLC je diagnostikovaná v lokálne pokročilom, prípadne až metastatickom štádiu ochorenia, čo má negatívny vplyv na prognózu pacienta.

Liečivo osimertinib (liek Tagrisso) je určené na liečbu pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami v EGFR v prvej línii u dospelých pacientov vo forme monoterapie. EMA¹ podmienene schválila použitie lieku Tagrisso v krajinách Európskej únie dňa 2.2.2016 (*angl.* conditional marketing authorisation) a následne 24.4.2017 zmenila toto schválenie na plné (*angl.* full marketing authorisation). Liek Tagrisso (30 x 80 mg filmom obalené tablety, ŠÚKL kód 8020B), je na Slovensku štandardne hrađený u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790 M s progresiou po predchádzajúcej liečbe EGFR inhibítormi tyrozínkináz. Držiteľ registrácie podal dňa 29.02.2024 žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny, pričom žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia celkovo o dve indikácie, pričom predmetom tohto hodnotenia je monoterapia na liečbu prvej línii dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, s aktivujúcimi mutáciami EGFR (EGFRm+).

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

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

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi EGFR mutáciami • MKCH-10²: C34 • MeSH³: 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 držiteľ registrácie 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. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Osimertinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib je inhibítor tyrozínkináz určený na ciele sústavnú 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>
Komparátor (z angl. Control)	<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> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib je inhibítor tyrozínkináz prvej generácie • Gefitinib sa užíva jedenkrát denne perorálne v dávke 250 mg <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého, príp. metastatického EGFRm+ NSCL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: afatinib, erlotinib, gefitinib</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života

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.

	<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁴, EORTC QLQ-LC13⁵ a CTSQ-16⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: 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: 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, sociálne-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁷</p>

⁴ 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).

⁵ 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).

⁶ CTSQ – 16 = dotazník spokojnosti s liečbou rakoviny (z angl. Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire, dotazník má 16 otázok).

⁷ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- 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

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- 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

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

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 klásať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.