

Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR

Hodnotenie zdravotníckej technológie

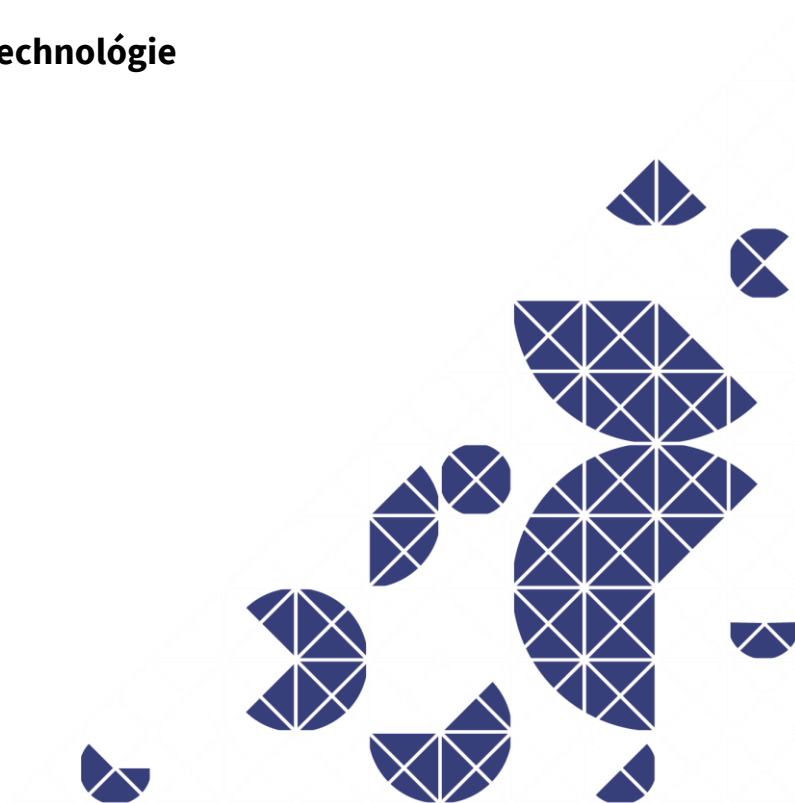
Číslo žiadosti:
32777

ATC skupina:
L01EB04 (L01XE35)

ŠÚKL kód:
8020B

Publikované dňa:
11.07.2024

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 69B

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.2. Opis a vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	22
4.2. Klinická účinnosť	23
4.3. Bezpečnosť	29
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	34
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	34
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	34
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	38
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	40
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	42
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	42
6.2. Základný scenár predložený DR	42
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	43
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	46
7.1. Etická analýza	46
7.2. Organizačné aspekty	47
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	47
7.4. Právne aspekty	48
8. Zdroje	50
9. Apendix	53
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	53
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	53
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	55
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	55
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	55
9.6. Validita klinických štúdií	56

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia	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: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa DR	37
Tabuľka 9: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa NIHO	37

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR	39
Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	40
Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	40
Tabuľka 13: Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI podľa DR	42
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	43
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	43
Tabuľka 16: Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI podľa NIHO	44
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	44
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	45
Tabuľka 19: NMA 1 INPLASY2020100059 checklist validity	56

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre terapiu EGFRm+ NSCLC v štádiu IV	18
Obrázok 2: Postup terapie non-neuroendokrinného karcinómu pľúc s prítomnosťou EGFR mutácií	19
Obrázok 3: Porovnávací (porovnávanie PFS u pacientov s ex19del) sieť viacerých liečebných postupov z NMA1	25
Obrázok 4: Porovnávací Bayesova sieť viacerých liečebných postupov z NMA2	25
Obrázok 5: Porovnávací 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

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

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 oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725 eur, respektíve zľave ■■■ % voči požadovanej úhrade DR vo výške ■■■ eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so **strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame preto požadovať od držiteľa registrácie adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- 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. Klinický odborník zdôraznil, že osimertinib preukázal aj aktivitu u pacientov s metastázami v mozgu, čo je významný benefit pre túto skupinu pacientov.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **OSI** = osimertinib
- Komparátormi sú režimy:
 - **ERLO** = erlotinib
 - **GEF** = gefitinib
 - **AFA** = afatinib

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **OSI bol porovnávaný s komparátormi erlotinib (ERLO) a gefitinib (GEF) v randomizovanej klinickej štúdii FLAURA, prostredníctvom ktorej preukázal štatisticky významný prínos v ukazovateli celkového prežitia (OS) a prežitia bez progresie (PFS).**
 - OSI preukázal štatisticky významný prínos v ukazovateli OS so zisteným HR 0,80 (95,05 % CI; 0,64-1,00; $p < 0,046$). V ramene s OSI došlo k úmrtiu u 56 % pacientov a v ramene ERLO/GEF ku 60 % pacientov.
 - OSI preukázal štatisticky významný prínos v ukazovateli PFS. Zistené HR je 0,46 (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. 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 podobné. 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). Prínos OSI v ukazovateli OS nebol preukázaný. Prínos v PFS považujeme za preukázaný. 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.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Tagrisso pri navrhovanej výške úhrady ■■■ 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 ERLO ICUR vo výške ■■■-tisíc eur/QALY, voči GEF vo výške ■■■-tisíc eur/QALY a voči AFA vo výške ■■■-tisíc eur/QALY. V predložennom modeli NIHO identifikovalo viacero nedostatkov, tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie odpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
 - **Podľa NIHO nastavenia je OSI pri DR navrhovanej úhrade nákladovo-neefektívny voči ERLO s ICUR vo výške 75,0-tisíc €/QALY, nákladovo-efektívny voči GEF s ICUR vo výške 42,0-tisíc €/QALY** (u oboch s prahovou hodnotou vo výške 59,9-tisíc €/QALY) a **nákladovo-neefektívny voči AFA s ICUR vo výške 115,7-tisíc €/QALY** (s prahovou hodnotou vo výške 40,0-tisíc €/QALY).
 - Aby bol OSI 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 ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 €, respektíve zľave ■■■ % voči požadovanej úhrade DR vo výške ■■■ eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so **strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie adekvátnu dodatočnú zľavu nad rámec požadovanej úhrady, ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä zo spôsobu 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.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. 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. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie.

Poznámka

- Kritériá 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	29.02.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	13.03.2024
Zverejnenie projektového protokolu	07.05.2024
Vydanie odporúčania	11.07.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	120 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva osimertinib v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s pokročilým alebo metastatickým EGFR+ NSCLC v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa 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-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi EGFR mutáciami • MKCH-10¹: C34 • MeSH²: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Populácia podľa EMA: • V monoterapii na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • 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 hrazená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	Osimertinib • Osimertinib je inhibítor tyrozínkináz určený na cielenú systémovú liečbu ochorenia EGFR+ 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 MeSH: osimertinib
Komparátor (z angl. Control)	Afatinib • Afatinib je inhibítor tyrozínkináz druhej generácie • Afatinib sa užíva jedenkrát denne perorálne v dávke 40 mg Erlotinib • Erlotinib je inhibítor tyrozínkináz prvej generácie • Erlotinib sa užíva v perorálne v dávke 150 mg jedenkrát denne

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 vyh

	Gefitinib - Gefitinib je inhibítor tyrozínkináz prvej generácie - Gefitinib sa užíva jedenkrát denne perorálne v dávke 250 mg Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého, príp. metastatického EGFRm+ NSCL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: afatinib, erlotinib, gefitinib
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (progression free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30³, EORTC QLQ-LC13⁴ a CTSQ-16⁵
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - 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 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	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
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁶

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).

⁶ 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.

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

- 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.
- 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

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- 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

- Hodnotenie NIHO č. 35B.
- 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

⁷ National Institute for Health and Care Excellence

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 klást zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 6.6.2024 bolo overené, že nie sú dostupné žiadne nové dáta relevantné k danej problematike. 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. Neidentifikovali sme nové publikované dáta oproti dátam použitým v hodnotení NIHO č. 35B. Pri vypracovaní tohto hodnotenia bolo z toho dôvodu použité primárne hodnotenie NIHO č. 35B a dáta v ňom obsiahnuté.

Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VV) a kontrolované ďalšími dvoma (MP, DK).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 07.05.2024.

Z dôvodu hodnotenia predmetného liečiva v predmet

hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
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 a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1.1 Základná 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

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		

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 akejkolvek 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 akejkolvek 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 enoftalmom) a syndróm hornej dutej žily, ktoré vznikajú dôsledkom utláčania okolitých štruktúr rastúcim nádorom [12]. Rakovinu pľúc v skorých štádiách môžeme označiť ako vyliečiteľnú. Pokročilejšie štádiá sú však len liečiteľné. V prípade NSCLC je päťročné relatívne prežívanie nezávislé 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-/histologickom 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 skríningu 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 dvojtýždňová 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 cielenej 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-spezifické metódy polymerázovej reťazovej reakcie v reálnom čase (RT-PCR). Ide o automatizované systémy s komerčne dostupnými diagnostickými súpravami. Diagnostiku je možné robiť z tkaniva (odoberaté 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 redukovat 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].

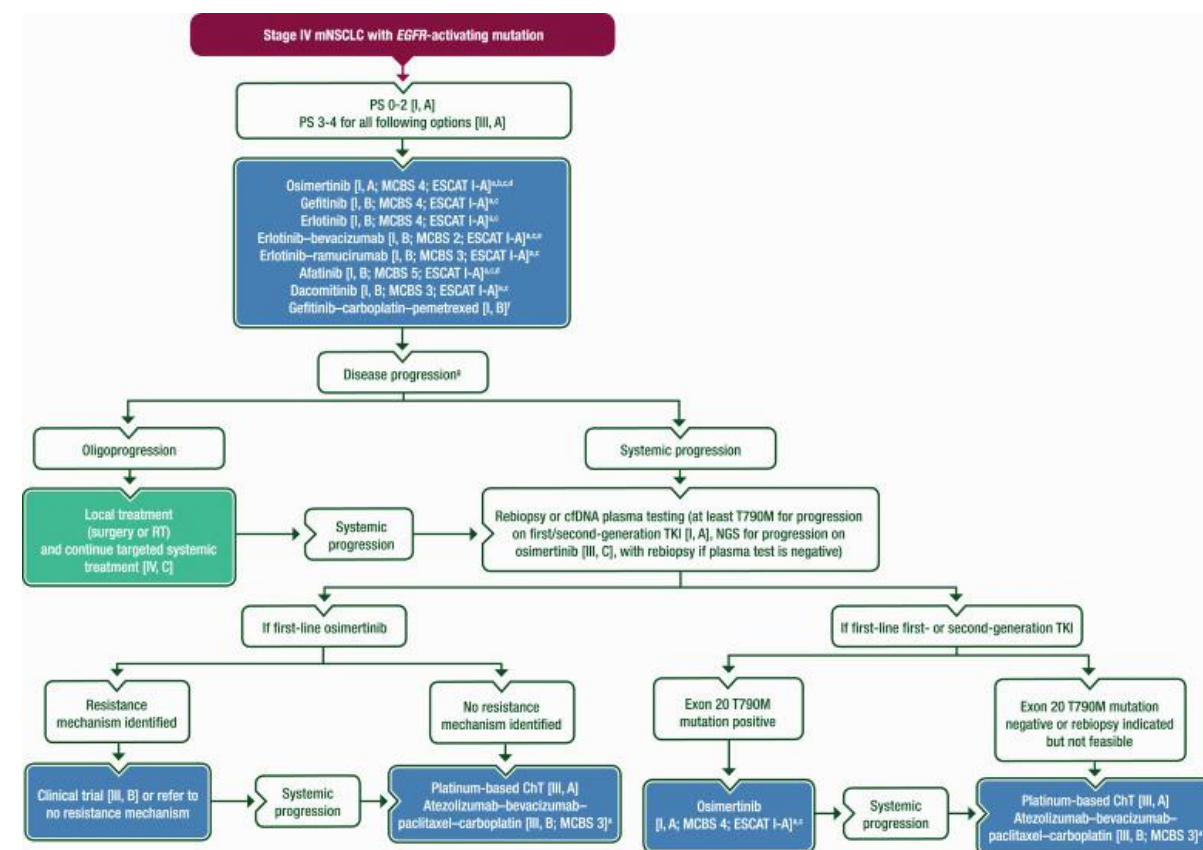
Liečba pacienta (A0025)

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 odporúčaníach (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 angiogézu, 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 zväženie štandardnej chemoterapie na báze platinových derivátov, iných TKI, po potvrdení T790M mutácie terapia osimertinibom, prípade imunoterapie. V prípade potvrdenia vzácnejších EGFR mutácií, sa odporúča zväžiť 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

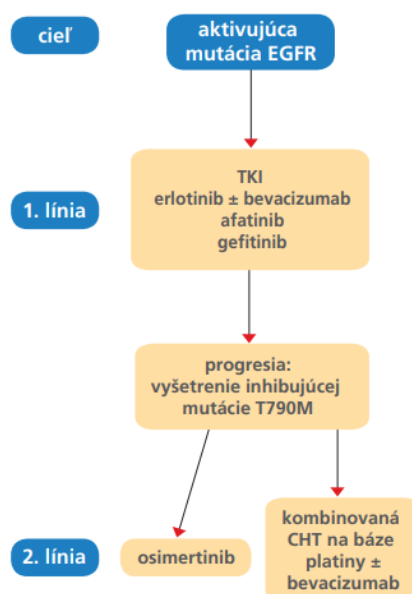


Zdroj: [20]

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 neodzníva 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 EGFRm+ gemcitabín. V prípade pokročitého, neoperovateľného štádia sa odporúčajú režimy na bázy platiny a kombinácie s liekom s efektívnosťou 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 dezináciu. 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)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory afatinib (AFA), erlotinib (ERLO) a gefitinib (GEF). Týmto akceptujeme výber komparátorov DR [15].

Inhibítory tyrozínkináz sa rozdeľujú do troch generácií:

- Inhibítory prvej generácie – sú to reverzibilné, ATP kompetitívne inhibítory tirozínkinázovej 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.

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].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Akceptujeme použitie terapeutického mixu ERLO/GEF (v hodnotení klinickej účinnosti) vzhľadom na ich predpokladanú podobnú účinnosť konštatovanú NICE v hodnotení ERLO v rovnakej indikácii ako predmetné hodnotenie [27]. DR sa v hodnotení nákladovej efektívnosti porovnáva s každým komparátorom samostatne.

Výber komparátorov považujeme 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.

3.2.5 Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

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

- Hrađená 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. Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

DR nežiadal v minulosti o kategorizáciu lieku v posudzovanej indikácii.

Podľa ZKL je maximálna cena vo verejnej lekárni 5 659,59 € za balenie lieku Tagrisso tbl flm 30x1x80 mg (blis.AL/AL-perf.) (ŠÚKL kód 8020B) [45]. Maximálna úhrada zdravotnej poisťovne predstavuje 4 725,18 €/balenie. Rozdiel medzi cenou a úhradou predstavuje teoretický doplatok pacienta vo výške 934,41 €.

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu v indikácii prvej línie EGFRm+ NSCLC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, vo výške ■■■ € za balenie lieku Tagrisso, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne [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 [28].
- 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 IIIB⁸) 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 [29].

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.

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

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba OSI preukázala prínos v porovnaní s komparátormi AFA, ERLO a GEF. Voči komparátorom ERLO a GEF preukázala prínos v OS, voči všetkým komparátorom preukázal prínos v PFS. Prínos OSI a AFA v ukazovateli OS považujeme za podobný.

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

V ukazovateli OS bol v štúdií FLAURA zistený pomer rizík (z angl. hazard ratio; 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.

V ukazovateli PFS bol v štúdií FLAURA zistený 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.

Morbidita

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 [30, 31, 32, 32]

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: [30]

Popis klinickej štúdie FLAURA a NMA [30, 31, 32]

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 alebo 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 dohľadovaný *cut-off* dát je z 6/2019. Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Nepriame porovnania zahrnuté vo FER

NMA1 INPLASY2020100059 [32]

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.

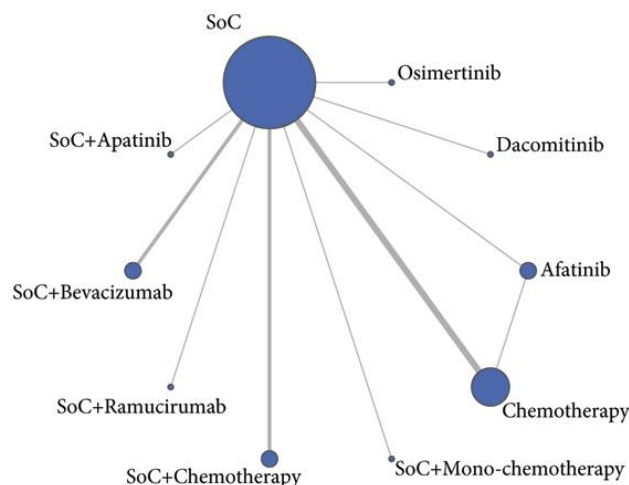
Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA1

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 EGFR TKI (ERLO/GEF/icotinib)

Zdroj: [32]

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



Zdroj: [32]

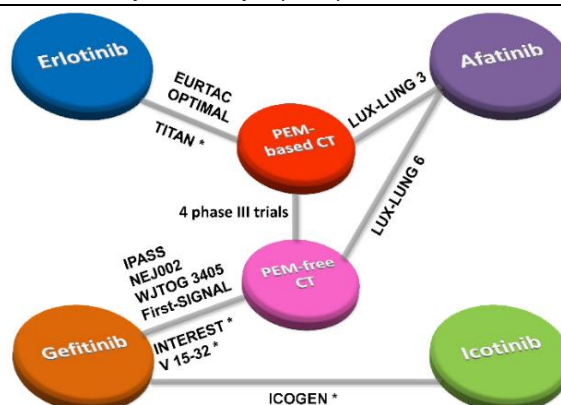
LUX-Lung-7

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; $p = 0,017$) [33]. V ukazovateli OS (DCO 4/2016) nepreukázal AFA štatisticky významné zlepšenie OS HR 0,86 (95 % CI; 0,66-1,12; $p = 0,2580$) [34].

NMA2 Liang et al. (2014) [31]

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



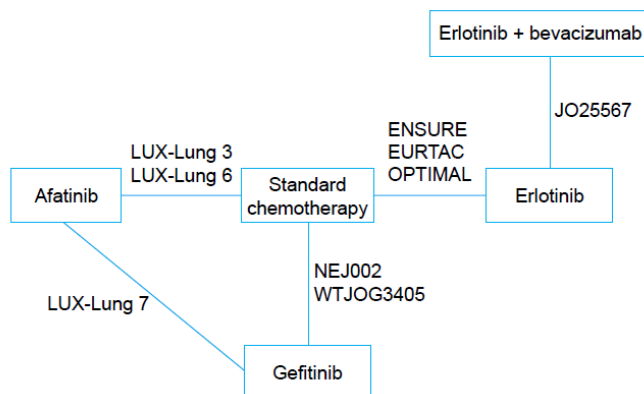
Zdroj: [31]

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

NMA3 Batson et al. (2017) [35]

NMA3 porovnáva 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 IIIB¹⁰ a IV. Porovnávací sieť je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Porovnávací sieť viacerých liečebných postupov z NMA3



Zdroj: [35]

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 prvolíniovú terapiu TKI.

Opis populácie zo štúdií

Medián veku pacientov v štúdií FLAURA bol 64 rokov. Zastúpenie mužov predstavovalo 36 %, respektíve 38 % v ramene s komparátormi. Z populácie zahrnutej v štúdií 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 zvyšok 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, prípadne

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

v metastatickom štádiu IV. Podrobné charakteristiky populácií v klinických štúdiách zobrazuje tabuľka nižšie (Tabuľka 5)[32].

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: [32]

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) [30, 36]

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: [30]

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)[30, 37]

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: [30]

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 signifikantný 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) [31, 38, 32]

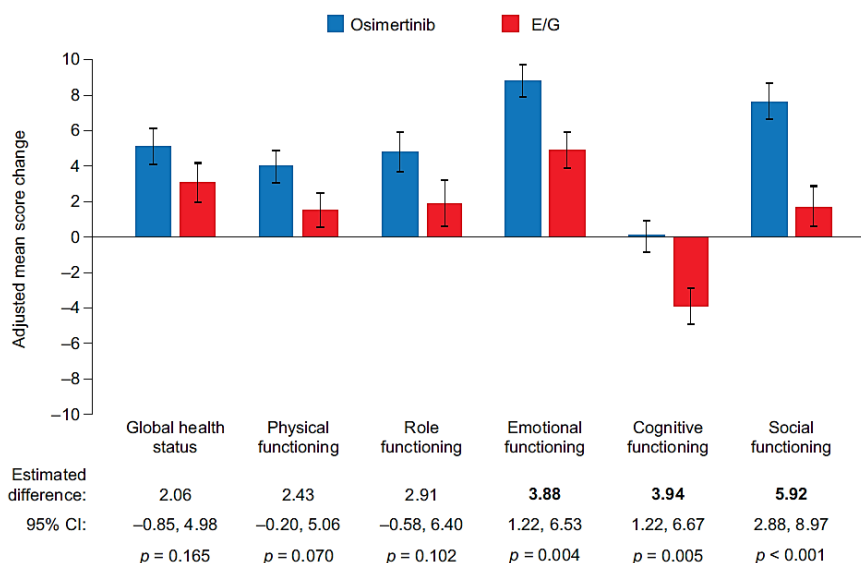
Kvalita života bola meraná dotazníkom QLQ-LC13 na týždennej báze v priebehu 6 týždňov a následne každé 3 týždne. V prípade dotazníka QLQ-C30 bola kvalita života meraná každých 6 týždňov. Sledovanie kvality života oboma dotazníkmi trvalo maximálne do 9 mesiacov. Pre oba dotazníky, rozdiel viac ako 10 bodov v získanom skóre bol zhodnotený ako klinický 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: [38]

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 (C0008) [36]

Celkovo 98 % pacientov v klinickej štúdii 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 porovnávajúcej skupine. Žiadne z úmrtí v ramene s OSI nepovažovali hodnotitelia za úmrtie súvisiace s liečbou, v ramene porovnávajúcej 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 porovnávacej 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 štúdii FLAURA sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 7Obrázok 7).

Obrázok 7: Nežiaduce 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
	number of patients (percent)							
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: [36]

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 induktory 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 ma zvážiť až po dôkladnom posúdení prínosu a rizika liečby [39].

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 [40].

Predĺženie QTc intervalu – je to abnormalita predstavujúca potenciálne riziko vzniku ventrikulárnych tachyarytmií 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 ventrikulárnou 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

Liečba OSI preukázala prínos v porovnaní s komparátormi AFA, ERLO a GEF. Voči komparátorom ERLO a GEF preukázala prínos v OS, voči všetkým komparátorom preukázal prínos v PFS. Prínos OSI a AFA v ukazovateli OS považujeme za podobný.

Liečba OSI preukázala v štúdii FLAURA prínos v OS a v PFS oproti ERLO/GEF u pacientov s EGFRm+ NSCLC. Na podklade štúdie FLAURA preukázal OSI štatisticky významné prínosy v ukazovateľoch morbidity (PFS HR = 0,46; 95 % CI; 0,37-0,57), a číselne lepšiu hodnotu v ukazovateli mortality (OS HR = 0,80; 95,05 % CI; 0,64-1,00). OSI preukázal vyššiu účinnosť v ukazovateli PFS ako štandardné terapeutiká ERLO a GEF s podobným bezpečnostným profilom a nižším výskytom závažných nežiaducich účinkov.

V klinickej štúdii tvorila skupina pacientov v štádiu IIIB¹¹ (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 [28, 41, 42, 43, 44]

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 korektne. V rámci štúdie sa podávali transparentné správy o rozmiestnení pacientov a analýzy výsledkov

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

sa vykonali v súlade so zásadou *intention-to-treat*. 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 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 19).

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 IIIB¹² 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 dostatočne zrelé (55 % zrelosť). Klinická štúdia poukazuje na vyššiu účinnosť OSI u neázijskej ako u ázijskej populácie. Z celkového počtu účastníkov tvorila táto podskupina ázijskej rasy až 62 %, účinnosť plynúca zo štúdie FLAURA môže byť v porovnaní s očakávanou účinnosťou pre slovenskú populáciu podhodnotená.

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.

¹² pokročilé neoperovateľné štádium podľa staršej verzie určenia štádia NSCLC, dnes označené IIIC

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 intervenciou OSI, ktoré by nevykazovalo významné nedostatky v externej a internej validite.

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 komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Tagrisso pri navrhovanej výške úhrady ■■■ 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 ERLO ICUR vo výške ■■■-tisíc eur/QALY, voči GEF vo výške ■■■-tisíc eur/QALY a voči AFA vo výške ■■■-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 je OSI pri DR navrhovanej úhrade nákladovo-neeftívny voči ERLO s ICUR vo výške 75,0-tisíc €/QALY, nákladovo-efektívny voči GEF s ICUR vo výške 42,0-tisíc €/QALY (u oboch s prahovou hodnotou vo výške 59,9-tisíc €/QALY) a **nákladovo-neeftívny voči AFA s ICUR vo výške 115,7-tisíc €/QALY** (s prahovou hodnotou vo výške 40,0-tisíc €/QALY). Aby bol OSI 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 ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 €.

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 z nákladovo efektívnej úhrady.

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

DR predložil v predmetnej žiadosti farmako-ekonomický model založený na rovnakých výsledkoch klinickej štúdie FLAURA ako v žiadosti v predchádzajúcom konaní (ID konania: 27278). DR v modeli zapracoval väčšinu NIHO nastavení, bližšie opísaných v hodnotení NIHO č. 35B. Takto nastavený model považujeme za základný scenár a nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť na základe jeho výsledkov. Z dôvodu výrazného prekrytia modelu v predmetnej žiadosti s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B, nižšie predkladáme skrátenú verziu hodnotenia nákladovej efektívnosti, s detailným zameraním sa na odlišné nastavenia DR v predmetnej žiadosti voči nastaveniam v hodnotení NIHO č. 35B.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model bol podrobne opísaný v NIHO hodnotení č.35B.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

DR predložil rovnaký typ modelu, s rovnakým rozdelením stavov a zloženia komparátorov ako v hodnotení č. 35B. Toto nastavenie bolo akceptované NIHO.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

DR predložil rovnaké nastavenie ako v hodnotení č. 35B a toto nastavenie bolo akceptované NIHO.

Poznámka NIHO:

DR v základnom scenári v hodnotení č. 35B aplikoval podiel mužskej populácie zo štúdie FLAURA prislúchajúci kaukazskej subpopulácii (30 %). NIHO v hodnotení č. 35B toto nastavenie neakceptovalo a preferovalo použitie priemerného podielu mužskej populácie zo štúdie FLAURA (37 %). DR túto zmenu namietal vo svojom „Vyjadrení k odborným hodnoteniam Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve liečiva osimertinib (Tagrisso) v rámci konania ID 27278“ zo dňa 21.7.2023. NIHO námietke DR v kontexte minimálneho dopadu na výsledok vyhovel a akceptovalo pôvodný podiel mužskej populácie (30 %). Celý priebeh komunikácie je opísaný v 2. stupňovom rozhodnutí MZ SR (ID konania: 27278).

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR predložil rovnaké nastavenie ako v hodnotení č. 35B a toto nastavenie bolo akceptované NIHO. Považujeme za dôležité upozorniť na významnú neistotu z dôvodu nepoužitia samostatných parametrizácií, ktorú konštatujeme a bližšie opisujeme v NIHO hodnotení č. 35B.

Prežívanie bez progresie

DR predložil rovnaké nastavenie ako v hodnotení č. 35B a toto nastavenie bolo akceptované NIHO.

Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B.

5.2.6 Náklady

Zotrvanie na liečbe v 1. línii

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B.

Náklady na manažment ochorenia

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B, okrem jednorazových nákladov na liečbu CNS metastáz. DR vo FER tvrdí, že nastavenie NIHO v hodnotení č. 35B (náklady vo výške 5 480,64 €) prepočítal na rok 2024 a preto aplikoval v modeli náklady na liečbu CNS metastáz vo výške 8 566,08 €.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. DR vo FER bližšie nešpecifikuje na základe čoho upravil výšku jednorazových nákladov za CNS metastázy, keďže NIHO nastavenie nákladov vo výške 5 480,64 € bolo prevzaté z hodnotenia lieku Alunbrig (ID: 23797; detailný výpočet v hodnotení NIHO č. 35B). Aktualizáciu tejto úhrady pre rok 2024 považujeme za nedostatočne vysvetlenú. V modeli z toho dôvodu aplikujeme pôvodné nastavenie NIHO z hodnotenia č. 35B. Táto zmena mala za následok navýšenie ICUR (OSI vs. ERLO) o 0,5-tisíc €/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 0,5-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 2,7-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil v modeli náklady na balenia liekov podľa Zoznamu kategorizovaných liekov z 02/2024. Na balenie OSI v línii predmetného indikačného obmedzenia DR aplikoval ním navrhovanú úhradu ■■■ €/balenie (tbl flm 30x1x80 mg). Pri následnej liečbe je úhrada pemetrexedu je nastavená na 80,38 eur (con inf, 1x100 mg) a pri úhrade za OSI v 2. línii DR aplikoval neverejnú úhradu na základe zmluvy o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA) vo výške ■■■ €/balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 06/2024 [45]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu za 150 mg balenie ERLO (406,21 €). Aktualizácia navyšuje ICUR voči ERLO o približne 2,4-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru.

Náklady na podanie liekov

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B.

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 ďalej 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 8). Podiely pacientov v jednotlivých režimoch následnej liečby sú odvodené zo štúdie FLAURA. DR v predmetnej žiadosti neaplikoval nastavenie NIHO z hodnotenia č. 35B o podiele pacientov v následnej liečbe (Tabuľka 9). DR argumentuje, že NIHO v stanovisku na reakciu DR na hodnotenie NIHO č. 35B spätne akceptovalo nastavenie DR o podiele mužskej populácie (30 %) zo štúdie FAURA, prislúchajúci kaukazskej subpopulácii v tomto štúdiu (k tomuto nastaveniu sa bližšie vyjadrujeme v časti 5.2.2 predmetného hodnotenia). DR na základe tohto argumentu konštatuje, že by podiel pacientov v následnej liečbe mal korešpondovať s podielom pacientov v následnej liečbe v kaukazskej subpopulácii v štúdiu 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 452,42 €, v súlade s nastavením NIHO z hodnotenia č. 35B.

Tabuľka 8: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa DR

Liečivo	OSI	ERLO	GEF	AFA
OSI	0 %	45,54 %	45,54 %	45,54 %
Pemetrexed	59,42 %	15,02 %	15,02 %	15,02 %

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme** jednotlivé liečebné režimy v následnej liečbe. Podobne ako v hodnotení NIHO č. 35B považujeme za dôležité upozorniť na 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. S argumentáciou DR o predpoklade podielu pacientov v následnej liečbe nesúhlasíme z dôvodov opísaných nižšie:
 - DR v predošlej mailovej komunikácii počas NIHO hodnotenia č. 35B (Žiadosť o súčinnosť č. 1) vysvetlil postup odvodnenia zastúpení režimov v následnej liečbe. S týmto postupom súhlasíme. Rozdelenie vychádza za štúdie FLAURA, v ktorej 59,4 % pacientov z ramena OSI dostávalo následnú liečbu a 60,56 % z ramena ERLO/GEF. DR ďalej tvrdí, že u ■■■ % pacientov sa po liečbe TKI vyvinie mutácia T790M, ktorá podmieňuje liečbu OSI v druhej línii (v ramenách komparátorov). Tento predpoklad však podľa nás nie je reflektovaný vo výpočte populácie pacientov na následnej liečbe v základnom scenári DR.
 - Neevidujeme spojitost s predpokladom DR v jeho základnom scenári (Tabuľka 8) a kaukazskou subpopuláciou, podľa ktorej NIHO akceptovalo podiel mužskej populácie. DR túto spojitost nevysvetľuje vo FER v žiadosti č. 27278, v dodatočnej elektronickej komunikácii a ani vo FER v predmetnej žiadosti. Z toho dôvodu, ak by sme vychádzali z predpokladov, ktoré DR opísal v elektronickej komunikácii, t. j. aplikáciou podielu ■■■ % pacientov, ktorým sa vyvinie mutácia T790M na pacientov z ramena OSI, ktorí dostávali následnú liečbu (60,56 %), dostaneme podiely pacientov v následnej liečbe podľa nastavenia NIHO v hodnotení č. 35B. Rozdelenie pacientov z ramena komparátorov potom je ■■■ % pacientov na OSI a ■■■ % pacientov na pemetrexede (Tabuľka 9).

Model sme preto upravili podľa NIHO nastavenia z hodnotenia č. 35B. Uvedenou úpravou modelu došlo k navýšeniu ICUR (OSI vs. ERLO) o 13,8-tisíc €/QALY, ICUR (OSI vs. GEF) o 13,8-tisíc eur/QALY a ICUR (OSI vs. AFA) o 73,1-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

Tabuľka 9: Podiely následnej liečby v jednotlivých ramenách podľa NIHO

Liečivo	OSI	ERLO	GEF	AFA
OSI	0 %	■■■	■■■	■■■
Pemetrexed	59,42 %	■■■	■■■	■■■

Zdroj: [Predpoklad NIHO, na základe dát DR]

Korekcia na polovicu cyklu

DR predložil rovnaké nastavenie ako v hodnotení č. 35B a toto nastavenie bolo akceptované NIHO.

Ostatné náklady

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B, pričom aktualizoval náklady pri DRG podľa sadzby vo výške 2 830 €. Náklady pri zvýšenej hodnote alanín aminotransferázy, aspartát aminotransferázy a pri hnačke na výšku 1 604,61 € (kód G71Z) a náklady na únavu a vyrážky na výšku 961,07 € (kód X62Z). DR v modeli aktualizoval hodnoty na terminálnu liečbu (v prípade liečby počas hospitalizácie na výšku 1 737,65 € a liečby v hospici na výšku 1 412,08 €).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Všeobecná základná sadzba pre rok 2024 nepredstavuje hodnotu uvádzanú DR, ale hodnotu 3 047 €. Z toho dôvodu sme v modeli upravili náklady na výkony podľa spomínaných kódov DRG (G71Z na výšku 1 727,65 € a X62Z na výšku 1 034,76 €). Táto zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.
- V prípade nákladov na terminálnu liečbu (hospitalizácie a hospic) nie je jasné, akým spôsobom DR uvádzanú aktualizáciu vykonal. Vo FER pre tieto náklady neuvádza zdroj. Z toho dôvodu sme model upravili na pôvodné výšky nákladov z hodnotenia NIHO č. 35B (náklady na hospitalizáciu vo výške 1 424,40 € a na hospic vo výške 1 157,52 €). Táto zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.

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

DR použil v modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B.

5.2.7 Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil rovnaký model ako v prípade predošlej žiadosti č. 27278 vo verzii s NIHO nastavením. V hodnotení NIHO č. 35B konštatujeme veľmi nízku kvalitu modelu a FER, keďže DR nevysvetľuje viaceré jeho predpoklady. DR tieto nedostatky neodstránil a z toho dôvodu pretrvávajú neistota, že model môže obsahovať aj nastavenia, ktoré nebolo kvôli zákonným limitom hodnotenia možné objaviť. V modeli neboli zvýraznené všetky zmeny, v ktorých sa DR odklonil od NIHO preferovaných nastavení z hodnotenia č. 35B (napr. zmena podielu mužskej populácie, výšky úhrad niektorých liekov a nákladov). Farmako-ekonomická časť FER bola v aktuálnej žiadosti výrazne stručnejšia, čo chápeme z dôvodu akceptovania viacerých zmien podľa hodnotenia NIHO č. 35B.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model s mediánom sledovania OS 35,8 mesiacov v ramene s OSI a 27,0 mesiacov v ramene s ERLO/GEF. Model bol dodaný vo verzii s NIHO nastaveniami z hodnotenia NIHO č. 35B, z ktorých DR väčšinu aplikoval (konkrétnym porovnaniam sa venujeme v časti 5.2). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. OSI je v základnom scenári nákladovo-efektívny voči všetkým komparátorom s ICUR ■-tisíc €/QALY (OSI vs. ERLO), ■-tisíc €/QALY (OSI vs. GEF) a ■-tisíc €/QALY (OSI vs. AFA).

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	OSI	ERLO	GEF	AFA
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
QALY				
pred progresiou	1,325	0,816	0,816	0,994
po progresii	1,544	1,525	1,525	1,775
zníženie kvôli NÚ	-0,00013	-0,00042	-0,00042	-0,00028
spolu	2,82	2,30	2,30	2,72
Náklady				
PF lieky	■	■	■	■
PF podanie liekov	0 €	0 €	0 €	0 €
PF management	7 214 €	4 442 €	4 442 €	5 410 €
Vedľajšie účinky	83 €	314 €	314 €	203 €
PD management	10 182 €	10 199 €	10 199 €	11 986 €
Terminálna starostlivosť	985 €	1 027 €	1 027 €	985 €
Následná liečba	■	■	■	■
Náklady na progresiu kvôli CNS metastázam	973 €	1 689 €	1 689 €	1 718 €
spolu	■	■	■	■
OSI vs.		ERLO	GEF	AFA
Inkrementálne QALY		0,514	0,514	0,099
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		■	■	■
Prahová hodnota – násobok *		3	3	2
Prahová hodnota - v eur *		59 927,58 €	59 927,58 €	39 951,72 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Podľa základného scenára predloženého DR je OSI nákladovo-efektívny voči všetkým komparátorom použitými v modeli.

V predloženom základnom scenári DR sme identifikovali viacero 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):

- Upravili sme výšku nákladov na CNS metastázy na pôvodné nastavenie podľa hodnotenia NIHO č. 35B;
- Upravili sme výšku úhrady pre balenie ERLO podľa aktuálneho ZKL (06/2024) [45];
- Upravili sme podiely pacientov na následnej liečbe v ramene komparátorov podľa hodnotenia NIHO č. 35B;
- Upravili sme výšku nákladov na nežiaduce udalosti podľa aktuálnej všeobecnej základnej sadzby;
- Upravili sme výšku nákladov na terminálnu liečbu podľa hodnotenia NIHO č. 35B.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, OSI je pri DR navrhovanej úhrade ■ €/balenie nákladovo-neeefektívny voči ERLO s ICUR vo výške 75,0-tisíc €/QALY, nákladovo-efektívny voči GEF s ICUR vo výške 42,0-tisíc €/QALY a nákladovo-neeefektívny voči AFA s ICUR vo výške 115,7-tisíc €/QALY (Tabuľka 11).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Tagrisso v indikácii pokročilého a metastatického EGFR+ NSCLC v prvej línii maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 €, respektíve zľave ■■■ % voči požadovanej úhrade DR vo výške ■■■ €.

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

Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

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		74 972 €	42 011 €	115 684 €
Prahová hodnota – násobok		3	3	2
Prahová hodnota - v eur		59 927,58 €	59 927,58 €	39 951,72 €

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame 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 zvýhodneniu OSI.
- Kvalita pôvodne predloženého modelu a FER v žiadosti hodnotenej v NIHO hodnotení č. 35B bola nízka, až na hrane akceptovateľnosti. Overovanie takého modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť. Táto neistota pretrváva aj v aktuálnom hodnotení, keďže DR dodatočne nevysvetlil pôvodné podanie a predložil rovnaký model.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. 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. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis; BIA), ktorý bol výsledkom hodnotenia NIHO č. 35B. DR v ňom zapracoval väčšinu zmien navrhovaných NIHO. Vo FER DR model BIA podrobnejšie neopisuje, použité predpoklady nevysvetľuje a uvádza iba sumárne tabuľky, ktoré sú výsledkom BIA.

Model BIA v predmetnom hodnotení sa od modelu BIA z NIHO hodnotenia č. 35B líši v nasledovných aspektoch:

- v predmetnom hodnotení je predpoklad populácie založený na odhadoch viacerých odborníkov a dátach z registra LUCAS z ČR;
- v predmetnom hodnotení DR predpokladá uvedenie OSI na trh od 01/2025;
- v predmetnom hodnotení DR predpokladá DR v rokoch 2025 – 2029 penetráciu OSI ■ – ■ %.

Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI podľa DR

Rok	Podiel (%)	2025	2026	2027	2028	2029
Ženy		1 006	1 016	1 025	1 035	1 045
Muži		2 260	2 277	2 295	2 314	2 332
Spolu novodiagnostikovaní	100 %	3 266	3 293	3 320	3 349	3 377
NSCLC	84,86 %	2 772	2 794	2 817	2 842	2 866
Testovanie na prítomnosť EGFR pri NSCLC bez ohľadu na typ (kvalifikovaný odhad odborníkov)	82,7%	2 292	2 311	2 330	2 350	2 370
EGFR+ NSCLC (výstup z registra LUCAS v ČR za časové obdobie 1.10.2022-1.10.2023)	12,5 %	287	289	291	294	296
SPOLU		287	289	291	294	296
IIIB a IV (výstup z registra LUCAS v ČR za časové obdobie 1.10.2022-1.10.2023)	65 %	186	188	189	191	193
1. Lúnia (a)	90 %	168	169	170	172	173
Odhadovaná prevalencia	100 %	5 988	6 037	6 087	6 088	6 089
NSCLC	84,86 %	5 081	5 123	5 165	5 166	5 167
Testovanie na prítomnosť EGFR pri NSCLC bez ohľadu na typ (kvalifikovaný odhad odborníkov)	82,7 %	4 202	4 237	4 272	4 273	4 273
EGFR+ NSCLC (výstup z registra LUCAS v ČR za časové obdobie 1.10.2022-1.10.2023)	12,5 %	525	530	534	534	534
SPOLU		525	530	534	534	534

I-IIIa (výstup z registra LUCAS v ČR za časové obdobie 1.10.2022-1.10.2023)	35 %	184	185	187	187	187
Progresia z prevalentných	30 %	55	56	56	56	56
1. línia (b)	90 %	50	50	50	50	50
SPOLU (a + b)		217	219	221	222	224
Očakávaný počet pacientov liečených v 1L (a + b) prenášobné penetráciou		■	■	■	■	■

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

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 14, Tabuľka 15).

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia		■	■	■	■
Náklady na OSI (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	812 793 €	1 610 162 €	2 005 902 €	2 276 188 €	2 356 850 €
Spolu čistý dopad (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na OSI (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	812 793 €	1 610 162 €	2 005 902 €
Spolu čistý dopad (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■

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

DR použil v modeli väčšinu nastavení v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35B, diskusiu k zmenám navrhovaným NIHO uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** úhradu DR za balenie ERLO. Túto úhradu sme upravili podľa ZKL 06/2024 na sumu 406,21 €/balenie.
- **Neakceptujeme** predpoklad DR o populácii pacientov vhodných pre OSI. DR v predmetnej žiadosti použil vo veľkej miere postup výpočtu populácie pacientov vhodných pre OSI založený na hodnotení NIHO č. 35B, aplikoval v ňom však viacero predpokladov, ktoré nevysvetľuje bližšie. Tieto predpoklady vychádzajú podľa DR od odborníkov a z databázy LUCAS z ČR. Keďže DR nikde neuvádza z akého dôvodu aplikoval tieto predpoklady, nedokazuje prenositeľnosť dát z ČR na populáciu v SR a eventuálne je ich výsledkom výrazne väčšia populácia pacientov vhodných pre OSI, považujeme jeho predpoklad za neistý. Z toho dôvodu sme v modeli BIA aplikovali výpočet populácie pacientov vhodnej pre OSI, vrátane penetrácie OSI, z hodnotenia NIHO č. 35B (Tabuľka 16).

Tabuľka 16: Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI podľa NIHO

Rok	Podiel (%)	2025	2026	2027	2028	2029
Ženy		1006	1016	1025	1035	1045
Muži		2260	2277	2295	2296	2297
Spolu novodiagnostikovaní	100 %	3 266	3 293	3 320	3331	3342
NSCLC (a)	84,86 %	2 772	2 794	2 817	2827	2836
Adenokarcinóm (b)	30,12 %	835	842	849	851	854
Testovanie adenokarcinómu	78,38 %	654	660	665	667	670
EGFR+ adenokarcinóm (e)	14,94 %	98	99	99	100	100
Testovanie iné typy (z a-b)	21,05 %	408	411	414	416	417
EGFR+ ostatné NSCLC (f)	10,73 %	44	44	44	45	45
SPOLU EGFR (e+f)		141	143	144	144	145
IIIB a IV	80,91 %	114	115	116	117	117
1. línia (c)	74,94 %	86	87	87	88	88
Odhadovaná prevalencia	100 %	5 988	6 037	6 087	6088	6089
NSCLC (a)	84,86 %	5 081	5 123	5 165	5166	5167
Adenokarcinóm (b)	30,12 %	1 531	1 543	1 556	1556	1556
Testovanie adenokarcinómu	78,38 %	1 200	1 209	1 219	1220	1220
EGFR+ adenokarcinóm (e)	14,94 %	179	181	182	182	182
Testovanie iné typy (z a-b)	21,05 %	747	754	760	760	760
EGFR+ ostatné NSCLC (f)	10,73 %	80	81	82	82	82
SPOLU EGFR (e+f)		259	262	264	264	264
I-IIIa	19,88 %	52	52	52	52	52
Progresia z prevalentných	30,00 %	15	16	16	16	16
1. línia (d)	74,94 %	12	12	12	12	12
SPOLU (c + d)		97	98	99	99	100
Očakávaný počet pacientov liečených v 1L		58	79	79	79	80

Zdroj: [46]

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 ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Tagrisso.

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

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	58	79	79	79	80
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia		■	■	■	■
Náklady na OSI (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na OSI (pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad (pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ €)	■	■	■	■	■

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

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

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	24-36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	58	79	79
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na OSI (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■
Náklady na OSI (pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Spolu čistý dopad (pri požadovanej úhrade ■ €)	■	■	■
Spolu čistý dopad (pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ €)	■	■	■

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
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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 prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 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 a 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 štúdiu 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. Nezaraďenie 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, dlhodobo dosiahnutý lepší výkonnostný stav pacientov, dlhšie pokračovanie v ambulantnej liečbe bez potreby hospitalizácií a zaťažovania zdravotníckeho systému, lepšie klinické výsledky, efektivita 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 líniou terapie. 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, 28].

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 [28].

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 zlepšilo kvalitu života [28].

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

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

Rola autorov: VV je prvým autorom, MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborníčka A: MUDr. Milada Veselá

Pacientske organizácie: Organizácia National Lung Cancer Forum for Nurses z hodnotenia NICE

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Varga V, Kozak D, Palencar M: Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 69B; 2024; 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 s 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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] Chowaniecová, 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., Bolješíková, E., Černá, M., Hamžík, J., Haruštiak, S., Kavcová, 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-Orsorio, 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] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Tagrisso a jeho prílohy, ID konania 32777. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/32777>
- [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 Ruyscher, 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., Leighl, 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](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 [TA258]. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer. **2012**. Dostupné 7/2024 online na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258>
- [28] 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>
- [29] SUKL; Hodnotící zpráva Tagrisso, SUKL243996, **2019**. Dostupné 3/2023 online na odkaze: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS243996%2F2019>
- [30] 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>
- [31] 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.
- [32] 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
- [33] 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)
- [34] 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
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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
- [38] 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.
- [39] 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>
- [40] 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>
- [41] 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_nslc_fn_cgr.pdf
- [42] 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.
- [43] 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
- [44] 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

[45] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2024 – 30.6.2024; Abecedný zoznam liekov; použité v 06/2024;
<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202406>.

[46] Schoeller M., Kráľovič 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.

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

Použitý bol vstup klinického odborníka z NIHO hodnotenia č. 35B. Odborník potvrdil aktuálnosť jeho znenia aj v kontexte predmetného hodnotenia a tiež aktuálnosť konfliktu záujmov.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. 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>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho 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	MUDr. Milada Veselá
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinov
Pracovná pozícia	zástupca prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ 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 kvalitu života a prevyšuje výsledkami v prežívaní bez progresie a v

	celkovom prežívaní liečivá z prvej a druhej generácie EGFR tyrozínkinázových inhibítorov.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Predpokladám približne 80 pacientov ročne. 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). Osimertinib v štúdiu 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.)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Hodnotené liečivo nie je používané nad rámec SPC.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Pacient je diagnostikovaný pneumológom . Patológ stanoví histologickú diagnózu a zrealizuje molekulárno - genetické vyšetrenie. Následne prebieha liečba na onkologickom pracovisku. 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. 3. Klinický onkológ sa riadi odporúčeniami ESMO, platia v celej EU, sú prehľadné a dostačujúce. 4. O následnej liečbe po progresii na liečivo 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.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Liečivo osimertinib administruje klinický onkológ na ambulancii.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	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).
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej	Implementácia hodnoteného liečiva osimertinib je prínosom pre pacientov : 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

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?	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: - 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 liečbach 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 OSI v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a ani prostredníctvom žiadostí o súčinnosť (elektronickou poštou).

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 19: NMA 1 INPLASY2020100059 checklist validity

Study reference	NMA1 INPLASY2020100059 [32]
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