

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

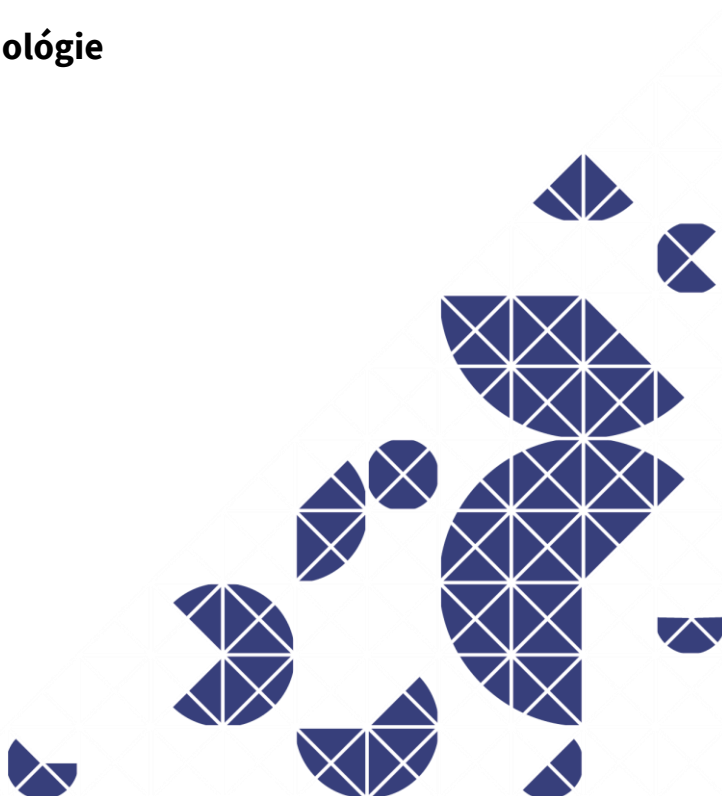
Číslo žiadosti:
32778

ATC skupina:
L01EB04

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: 69A

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	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	21
4.2. Klinická účinnosť	21
4.3. Bezpečnosť	25
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	28
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	28
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	33
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	36
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	37
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	37
6.2. Základný scenár predložený DR	37
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	38
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	40
7.1. Etická analýza	40
7.2. Organizačné aspekty	41
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	41
8. Zdroje	44
9. Apendix	46
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	46
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	46
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	49
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	49
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	49

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Kritériá pre jednotlivé štádiá NSCLC	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	22
Tabuľka 4: Rozdelenie pacientov v štúdiu ADAURA	23
Tabuľka 5: Výsledky ukazovateľa DFS v podskupinách celkovej populácie štúdie ADAURA	24
Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR	34
Tabuľka 7: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	35
Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	36
Tabuľka 9: Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI podľa DR	37
Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	38
Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	38
Tabuľka 12: Predpoklad populácie pacientov vhodných pre OSI podľa NIHO	39
Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na roky	39
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na obdobia	39

Obrázky

Obrázok 1: Výsledky štúdie ADAURA v ukazovateli OS z DCO 01/2023	23
Obrázok 2: Výsledky štúdie ADAURA v ukazovateli DFS z DCO 04/2022.....	24
Obrázok 3: Celkové prežívanie (OS) pacientov v ramenách OSI a PLA modelované DR	30

Použité skratky

AE	Nežiadúce účinky (z angl. adverse events)
AIC	Akaike informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
ALK	Gén anaplastickej lymfómovej kinázy
AM	Aktívny monitoring/žiadna liečba
BIC	Bayesovo informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
BRAF	Proto-onkogén B-RAF
CI	Interval spoľahlivosti
CNS	Centrálne nervové sústava
CT	Počítačová tomografia
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DFS	Prežívanie bez ochorenia (z angl. Disease-free survival)
DF	Bez ochorenia (z angl. disease free)
DM	Vzdialené metastázy (z angl. distant metastases)
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Výkonnostný stav
EGFR	Receptor epidermálneho rastového faktora
EMA	Európska lieková agentúra
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu
Ex19Del	Mutácia (konkr. Delécia) v exóne 19
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HER2	2. Receptor ľudského epidermálneho rastového faktora
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard ratio)
HRQoL	Z angl. Health related quality of life
ChT	Chemoterapia
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a klinických dôsledkov (z angl. incremental cost-utility ratio)
KP	Karcinóm pľúc
KRAS p.G12C	Z angl. Mutation p.g12c in kirsten rat sarcoma viral oncogene
L858R	Mutácia na exóne 21
LRR	Lokálna/regionálna recidíva (z angl. local/regional recurrence)
M	Prítomnosť metastáz
MCS	Z angl. Mental component summary
MET	Proto-onkogén
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MRI	Magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N	Kategorizácia podľa rozšírenia k lymfatickým uzlinám
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Non-small cell lung cancer)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
OSI	Osimertinib
PCS	Z angl. Physical component summary
PET-CT	Pozitrónová emisná tomografia
PLA	Placebo
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie
RET	Proto-onkogén (z angl. Rearranged during transfection)
ROS1	Proto-onkogén
RT	Rádioterapia
RT-PCR	Real-time polymerázová reťazová reakcia
SABR	Stereotaktická ablačná rádioterapia
SCC	Skvamocelulárny karcinóm
SCLC	Malobunkový karcinóm pľúc
SF-36	Dotazník na evaluáciu HRQoL (z angl. Short form-36)
SÚKL	Státní ústav na kontrolu liečiv
T	Kategorizácia podľa veľkosti tumoru
T790M	Mutácia na exóne 20
TKI	Tyrozín kinázové inhibítory
TP	Prechodová pravdepodobnosť (z angl. transition probability)
TTD	Čas do zhoršenia (z angl. Time to deterioration)
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Tagrisso v indikácii adjuvantnej liečby pacientov nemalobunkovým karcinómom pľúc, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví nasledujúce podmienky:

- **neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie**, čo zodpovedá ■■■ % zľave oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 eur, respektíve zľave ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ eur,
- **neadresuje extrémne vysokú neistotu** spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti v zmluve o podmienkach úhrady lieku podľa §7a zákona 363/2011 Z.z.. Neistota vyplýva predovšetkým zo spôsobu aplikovania celkového prežívania (z angl. overall survival; OS) do modelu, nahodnoteného relatívneho prínosu OSI, z nízkej kvality modelu a tiež z absencie vysvetlenia použitých nastavení DR.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm pľúc (KP) celosvetovo patrí k najčastejším nádorovým ochoreniam. Pľúcne zhubné nádory zvyčajne vznikajú v bunkách, ktoré lemujú priedušky a časti pľúc, ako sú priedušničky alebo alveoly. V prípade NSCLC ide o častejší typ rakoviny pľúc, ktorý zodpovedá približne 80-85 % pľúcnych karcinómov. Najväčším rizikovým faktorom KP je aktívne, ale aj pasívne fajčenie, vystavenie organizmu škodlivým látkam ako radón, arzén alebo azbest. V neposlednom rade môže byť rizikovým faktorom vzniku KP aj genetická predispozícia. Medzi najčastejšie symptómy KP patrí kašeľ, v neskorších fázach môžu pribúdať infekcie v oblasti hrudníka, chrčanie, vykašliavanie krvi, zachrípnutie či strata hmotnosti. U ľudí s lokalizovaným NSCLC je celková 5-ročná miera prežitia 63 %. S neskorším časom diagnostikovania ochorenia sa miera prežitia výrazne znižuje. Klinický odborník zdôraznil, že by hodnotené liečivo predstavovalo pre pacientov v predmetnej indikácii benefit.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **OSI** = osimertinib
- Komparátormi sú režimy:
 - **Aktívny monitoring**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Užívanie OSI v adjuvantnej liečbe úplne resekovaného NSCLC preukázalo podľa najnovších dát štúdie ADAURA v ukazovateľoch OS a DFS v populácii pacientov štádií IB-IIIa klinicky relevantný a štatisticky významný prínos voči placebo (PLA).**
 - Prínos v ukazovateli OS bol v štúdiu ADAURA preukázaný so **štatisticky významným pomerom rizík (z angl. hazard ratio; HR) = 0,49** (95 % CI 0,34 - 0,70). 5-ročná miera OS dosiahla 88 % v skupine s OSI a 78 % v skupine s PLA.
 - **HR v ukazovateli prežívanie bez ochorenia (z angl. disease-free survival; DFS) predstavovalo hodnotu 0,27** (95 % CI 0,21 - 0,34) - po 48 mesiacoch bolo bez ochorenia 73 % pacientov v ramene OSI a 38 % pacientov v ramene PLA.
 - Z analýz nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) vyplýva ich mierne vyšší počet v ramene s OSI. AE ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 23 % pacientov v ramene s OSI a u 14 % pacientov v ramene PLA.
 - Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie ADAURA je podľa NIHO dostatočná, interná validita je vyššia ako v prípade predchádzajúcej žiadosti, ktorá bola predmetom hodnotenia NIHO č. 35A. V aktuálnej žiadosti DR dodal dáta OS z DCO 01/2023, ktoré boli zrelšie (18 % dosiahnutých udalostí) ako v čase NIHO hodnotenia č. 35A. Mierne neistota z nezrelosti dát však stále pretrváva. V ukazovateli DFS dodal DR totožné dáta ako v predchádzajúcej žiadosti, s relatívne vysokou zrelosťou (45 % dosiahnutých udalostí).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **OSI pri požadovanej úhrade držiteľa registrácie (DR) vo výške ■■■ €/balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol OSI ICUR voči PLA vo výške približne ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre porovnanie s PLA bola 59,9-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje OSI ICUR voči PLA na úrovni 71 427 €/QALY, pričom prahová hodnota je 59 928 €/QALY.**
- Aby bol OSI nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 €, respektíve zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade DR.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby DR dostatočne adresoval túto neistotu v zmluve o podmienkach úhrady (angl. Managed Entry Agreement, MEA). Neistota vyplýva najmä zo spôsobu aplikovania OS do modelu, nadhodnotenia relatívneho prínosu OSI, nízkej kvality modelu a tiež z absencie vysvetlenia použitých nastavení DR.

Dopad na rozpočet

- 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.

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 nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) a mutáciami EGFR v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní osimertinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva osimertinib?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s NSCLC po úplnej resekcii nádoru • MKCH-10¹: C34 • MeSH²: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s NSCLC v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru a adjuvantnej chemoterapii, ak je indikovaná, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 EGFR a/alebo substitučná mutácia exónu 21. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s NSCLC v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru a adjuvantnej chemoterapii, ak je indikovaná, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 EGFR a/alebo substitučná mutácia exónu 21. • Liečba má byť zahájená do 10 týždňov po chirurgickej resekcii, pokiaľ nebola podaná adjuvantná chemoterapia; alebo do 26 týždňov, ak bola podaná adjuvantná chemoterapia. • Liečba je hradená pre pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-1 po dobu 3 rokov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: ONK.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib (OSI) je tyrozín-kinázový inhibítor 3. generácie, má špecificky rozpoznať a viazať sa na mutované EGFR a tým inhibovať šírenie rakoviny • Osimertinib sa užíva 1x denne perorálne v dávke 80 mg (jedna tableta) počas celého trvania liečby • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii <p>MeSH: osimertinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadna liečba/aktívny monitoring (AM) • V požadovanej indikácii pre cieľovú populáciu nie je v klinickej praxi dostupná žiadna liečba.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS (disease free survival; prežívanie bez ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez dotazník Short Form-36 (SF-36)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	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 prístupu ³

³ 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. 35A.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Hodnotenie NIHO č. 35A.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, SÚKL⁵)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Hodnotenie NIHO č. 35A.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Hodnotenie NIHO č. 35A.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie z hodnotenia NICE - EGFR Positive UK; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

⁴ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁵ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú typy, na ktoré aspekty modelovania máme kladť 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. 35A. Pri vypracovaní tohto hodnotenia bolo z toho dôvodu použité primárne hodnotenie NIHO č. 35A a dáta v ňom obsiahnuté.

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

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

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

Z dôvodu hodnotenia predmetného liečiva v predmetnej indikácii v minulosti, sme kontaktovali odborníčku, ktorá poskytla svoj vstup do hodnotenia lieku Tagrisso (NIHO hodnotenie č. 35A). Odborníčka súhlasila s opätovným použitím jej vstupu aj v prípade hodnotenia NIHO č. 69A.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 07.05.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie sa do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta a Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila ani jedna z nich.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. 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 Predmetné ochorenie

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

Karcinóm pľúc (KP) celosvetovo patrí k najčastejším nádorovým ochoreniam. Pľúcne zhubné nádory zvyčajne vznikajú v bunkách, ktoré lemujú priedušky a časti pľúc, ako sú priedušničky alebo alveoly.

Existujú dva hlavné typy primárnej rakoviny pľúc:

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

NSCLC má tri hlavné histologické podtypy:

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

Mutácie

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

EGFR je proteín nachádzajúci sa na povrchu buniek a za normálnych podmienok pozitívne ovplyvňuje ich rast. V prípade, že sa v ňom nachádza mutácia, môže spôsobovať nekontrolovateľný rast buniek a následne šírenie rakoviny. Mutácie EGFR sa vyskytujú vo veľkej väčšine pri adenokarcinómoch, častejšie u žien, nefajčiarov, pri nádoroch s lepidickým rastom (pozdĺžna proliferácia rakovinových buniek po povrchu alveolárnych stien). Vyskytujú sa aj pri ostatných non-skvamocelulárnych typoch NSCLC, výskyt pri skvamocelulárnom je asi 2 – 3 %, častejšie u nefajčiarov a ázijských pacientov. Mutácie majú formu krátkych delécií (najmä na exóne 19 – Ex19Del), bodových substitúcií nukleotidov (napr. L858R na exóne 21 alebo T790M na exóne 20), inzercii či zriedkavo duplikácií. Výskyt viac než jednej mutácie v rôznych exónoch sa označuje ako komplexné mutácie. EGFR mutácie rozdelujeme na klasické (bežné, typické) a menej časté (zriedkavé, atypické).

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

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1,8]

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

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

Okrem symptómu kašľa objavujúceho sa na začiatku KP, je väčšina pacientov s KP v počiatočnom štádiu asymptomatická. Postupne sa však zvyknú u pacientov objaviť ďalšie príznaky, ktoré môžu nasvedčovať rozvíjajúci sa KP, medzi ktoré patria opakované infekcie v oblasti hrudníka, sťažené dýchanie, chrčanie, vykašliavanie krvi, zachrípnutie alebo zhrubnutie hlasu, strata hmotnosti alebo celková únava. U ľudí s lokalizovaným NSCLC, čo znamená, že rakovina sa nerozšírila mimo pľúc, je celková 5-ročná miera prežitia 63 %. S neskorším časom diagnostikovania ochorenia sa miera prežitia výrazne znižuje.

3.1.2 Cesta pacienta

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

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

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

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

Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO) by mala testovacia metodika adekvátne pokrývať mutácie v exónoch 18-21, vrátane tých, ktoré sú spojené s rezistenciou voči niektorým terapiám. V prípade obmedzených zdrojov, príp. materiálu by sa malo zamerať aspoň na najbežnejšie aktivačné mutácie (delécia exónu 19, bodová mutácia exónu 21 L858R). Rovnako by mali byť overené možné mutácie v ALK, ROS1, NTRK, MET, RET, KRAS a HER2 (bud' pomocou metódy FISH alebo next-gen sekvenovania) [11].

Staging pacientov

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

Podľa odborníka A býva ochorenie diagnostikované biopsiou:

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

Tabuľka 2: Kritériá pre jednotlivé štádiá NSCLC

Štádium ⁶	Kritériá	
IA (T1-N0-M0)	Nádor menší ako 3 cm, iba v pľúcach, bez postihnutia lymfatických uzlín	Včasné štádium NSCLC
IB (T2a-N0-M0)	Nádor veľkosti 3-4 cm, iba v pľúcach, bez postihnutia lymfatických uzlín	
IIA (2b1-N0-M0)	Nádor veľkosti 4-5 cm, stále iba v pľúcach, bez postihnutia okolitých lymfatických uzlín	
IIB (T1/2-N1-M0 alebo T3-N0-M0)	Nádor menší ako 5 cm, zasahujúci blízke lymfatické uzliny, bez rozšírenia do iných častí tela, alebo Nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v tom istom laloku, bez postihnutia lymfatických uzlín s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo priľahlých častí pľúc, napríklad bránice	
IIIA (T1/2-N2-M0 alebo T3-N1-M0 alebo T4-N0/1-M0)	Nádor menší ako 5 cm, postihujúci lymfatické uzliny, bez rozšírenia do iných častí tela; alebo Nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v rovnakom laloku, zasahujúci lymfatické uzliny s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo priľahlých častí pľúc napríklad bránice; alebo Nádor väčší ako 7 cm zasahujúci okolité štruktúry pľúc, srdce, priedušnicu alebo pažerák, bez rozšírenia do iných častí tela,	Lokálne pokročilé štádium NSCLC

⁶ T – kategorizácia podľa veľkosti tumoru

N – kategorizácia podľa rozšírenia k lymfatickým uzlinám

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

	alebo viac ako jeden nádor v rôznych pľúcnych lalokoch. Nádor môže, ale nemusí zasahovať lymfatické uzliny	
IIIB (T1/2-N3-M0 alebo T3-N2-M0 alebo T4-N2-M0)	Nádor menší ako 5 cm rozšírený do vzdialenejších lymfatických uzlín, bez rozšírenia do iných častí tela; alebo	
	Nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v rovnakom pľúcnom laloku, zasahujúci vzdialenejšie lymfatické uzliny s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo prilahlých častí pľúc, napríklad bránice; alebo	
	Nádor väčší ako 7 cm zasahujúci vzdialenejšie štruktúry, ako napríklad srdce, priedušnicu alebo pažerák, bez zasahovania iných častí tela alebo prítomnosť viacerých nádorov v rôznych pľúcnych lalokoch, nádor postihuje vzdialené lymfatické uzliny	
IV (akýkoľvek T – akýkoľvek N – M1)	Nádor akejkoľvek veľkosti môže, ale nemusí zasahovať lymfatické uzliny. Je prítomný v oboch pľúcnych lalokoch, zasahuje iné vzdialenejšie štruktúry (napríklad pečeň, nadobličky, mozog, kosti) alebo vytvára tekutinu v oblasti pľúc alebo srdca, ktorá obsahuje nádorové bunky	Metastatické štádium

Zdroj: [1]

Liečba pacienta (A0025) [9,11,12]

Medzinárodné odporúčania

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

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

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

Štandardný postup na Slovensku [1,3]

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

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

3.2. Opis a vlastnosti technológie

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

3.2.1 Opis technológie (B0001) [13,14]

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

Osimertinib (OSI)

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

3.2.2 Registrácia technológie (A0020) [14]

Tagrisso bol registrovaný v EMA ako monoterapia v nasledovných indikáciách⁷:

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

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

3.2.3 Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [15]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v adjuvantnej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru u pacientov, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 a/alebo

⁷ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

substitučná mutácia exónu 21 (L858R). Liečba má byť zahájená do 10 týždňov po chirurgickej resekcii, pokiaľ nebola podaná adjuvantná chemoterapia; alebo do 26 týždňov, ak bola podaná adjuvantná chemoterapia. Liečba je hrazená pre pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-1 po dobu 3 rokov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: ONK.“

3.2.4 Komparátory (B0001) [15,16]

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

NIHO tento postup DR **akceptuje** a ako komparátor berie do úvahy aktívny monitoring.

Režimy, ktoré NIHO nepovažuje za relevantné komparátory pre hodnotenie

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

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

3.2.5 Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

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) [17]. Maximálna úhrada zdravotnej poisťovne predstavuje 4 725,18 €/balenie. Rozdiel medzi cenou a úhradou predstavuje doplatok pacienta vo výške 934,41 €.

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje neverejnú úhradu za balenie lieku Tagrisso (filmom obalené tablety 30x1x80 mg na perorálne podanie – p.o.) vo výške ■■■ €, čo predstavuje približne ■■■ % zľavu oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne.

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

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

- Dňa 15.4.2022 MZ SR rozhodlo o podmienenom zaradení lieku do ZKL v indikácii
 - na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M s progresiou na predchádzajúcej liečbe EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi (ID: 21868).
- Dňa 15.12.2023 MZ SR rozhodlo o nezaradení lieku do ZKL v indikáciách:
 - V adjuvantnej liečbe u pacientov v NSCLC s mutáciami EGFR,
 - na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC s mutáciami EGFR v prvej línii u dospelých pacientov.

Úhrada v Anglicku a v Českej Republike:

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

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

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

3.2.6 Predpokladaný prínos technológie (B0002) [15]

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

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

4. Hodnotenie 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

Užívanie OSI v adjuvantnej liečbe úplne resektovaného NSCLC preukázalo podľa najnovších dát štúdie ADAURA v ukazovateľoch OS a DFS klinicky relevantný a štatisticky signifikantný prínos.

Prínos v ukazovateli OS bol v štúdiu ADAURA preukázaný so štatisticky signifikantným pomerom rizík (z angl. hazard ratio; HR) = 0,49 (95 % CI 0,34 - 0,70). 5-ročná miera OS dosiahla 88 % v skupine s OSI a 78 % v skupine s PLA. HR v ukazovateli DFS predstavovalo hodnotu 0,27 (95 % CI 0,21 – 0,34) - po 48 mesiacoch bolo bez ochorenia 73 % pacientov (OSI) a 38 % pacientov (PLA). V aktuálnej žiadosti DR dodal dáta OS z DCO 01/2023, ktoré sú nezrelé (18 % dosiahnutých udalostí). V ukazovateli DFS dodal DR totožné dáta ako v predchádzajúcej žiadosti, s relatívne vysokou zrelosťou (45 % dosiahnutých udalostí).

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

Z analýz nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) vyplýva ich mierne vyšší počet v ramene s OSI. AE ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 23 % pacientov v ramene s OSI a u 14 % pacientov v ramene PLA.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1 Hodnotený ukazovateľ

Mortalita

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

Morbidity

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

Kvalita života (HRQoL)

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

4.2.2 Zahnuté klinické štúdie

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

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

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

Zdroj: [19]

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

Základná charakteristika štúdie

Štúdia ADAURA je dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá sa zameriavala na posúdenie účinnosti a bezpečnosti OSI oproti PLA u pacientov s NSCLC v štádiu IB-IIIa s potvrdenými, najčastejšie vyskytujúcimi senzibilizačnými EGFR mutáciami (Ex19Del a L858R) buď samostatne alebo v kombinácii s inými mutáciami EGFR a boli po kompletnej resekcii nádoru s pooperačnou adjuvantnou ChT alebo bez nej. V ramene OSI bol pacientom podávaný osimertinib, p.o. 80 alebo 40 mg (podľa potreby). Adjuvantná ChT, ak bola podaná, pozostávala z dubletu na báze platiny podávaného maximálne 4 cykly. Pacienti boli randomizovaní do 10 týždňov po resekcii (pokiaľ nebola podaná adjuvantná chemoterapia) a do 26 týždňov po resekcii (ak bola podaná adjuvantná chemoterapia).

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

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie

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

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

Opis populácie zo štúdie

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

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

Tabuľka 4: Rozdelenie pacientov v štúdiu ADAURA

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

Zdroj: [19]

Čas analýzy dát

DR poskytol publikované dáta štúdie ADAURA z data cut-off (DCO) 01/2020 s mediánom sledovania pre DFS 22,1 mesiaca (OSI) a 18,2 mesiaca (PLA) [19]. DR vo FER tiež uvádza, že na jeseň 2022 boli na konferencii ESMO odprezentované aktualizované výsledky finálneho DFS (pri protokole špecifikovanej zrelosti dáta – dosiahnutých 50 % udalostí) s DCO 04/2022. Tieto výsledky boli publikované v 01/2023 [22]. Z toho dôvodu sú v tejto kapitole publikované najnovšie dostupné dáta k DFS z DCO 04/2022.

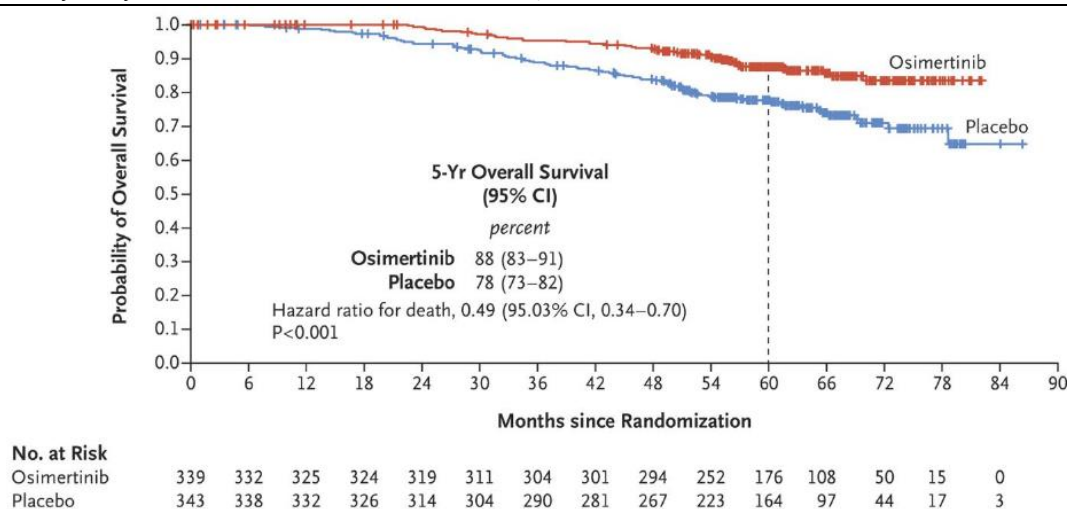
Súčasťou hodnotenia NIHO č. 35A neboli zrelé dáta k ukazovateľu OS z dôvodu, že ich DR v predchádzajúcej žiadosti neposkytol a verejne boli publikované v 06/2023, t. j. tesne pre uplynutím lehoty na hodnotenie NIHO [23]. V aktuálnej žiadosti ich DR už poskytol a preto sú v nižšie reportovaných výsledkoch zahrnuté aj tieto dáta. Najnovšie výsledky ukazovateľa OS pochádzajú z DCO 01/2023.

4.2.3 Výsledky OSI v porovnaní s PLA

Mortalita (D0001) [15,20]

K DCO 01/2023 dosiahol OSI v ukazovateľi OS štatisticky významný prínos voči PLA s HR = 0,49; 95 % CI 0,34 - 0,70; $p < 0,001$. V celkovej populácii v štúdiu ADAURA (štádium IB – IIIa) sa vyskytlo 124 úmrtí (42 v skupine s OSI a 82 v skupine s PLA; 18 % zrelosť dát). Z týchto úmrtí bolo 81 % v skupine s OSI a 83 % v skupine s PLA považované za spôsobené NSCLC. Medián sledovania OS bol 60,4 mesiacov v skupine s OSI a 59,4 mesiacov v skupine s PLA. 5-ročná miera OS bola 88 % (95 % CI, 83 - 91) v skupine s OSI a 78 % (95 % CI, 73 - 82) v skupine s PLA. Podrobné výsledky uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Výsledky štúdie ADAURA v ukazovateľi OS z DCO 01/2023



Zdroj: [15]

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

DFS

Dáta z DCO 2022 naznačujú, že v ukazovateli DFS došlo k 73 % zníženiu rizika recidívy alebo úmrtia pri adjuvantnej liečbe s OSI v porovnaní s PLA (HR=0,27; 95 % CI 0,21-0,37). Dosiadnutý medián v ramene s OSI predstavoval 65,8 mesiaca a v ramene s PLA 28,1 mesiaca. Počet dosiahnutých udalostí bol 28 % (OSI) a 62 % (PLA), t.j. zrelosť údajov v priemere 45 %. Zlepšenie v DFS bolo pozorované bez ohľadu na to, či pacienti predtým dostávali adjuvantnú ChT alebo nie. Viac informácií je uvedené v tabuľke a na obrázku nižšie (Tabuľka 5, Obrázok 2).

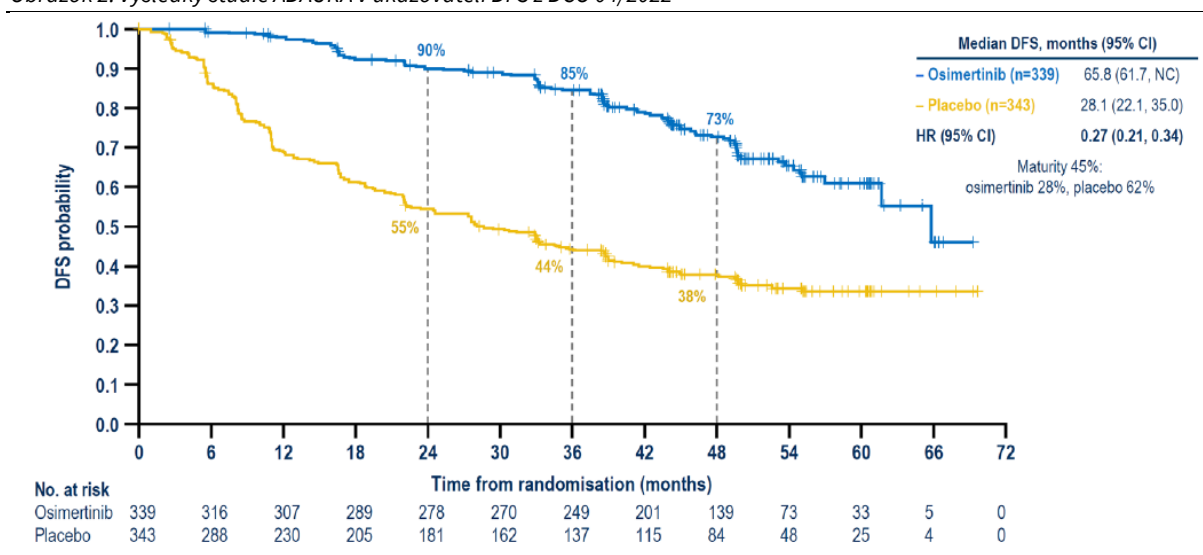
Po 24 mesiacoch bolo bez prítomnosti ochorenia 90 % celkovej populácie (OSI) a 55 % (PLA), po 36 mesiacoch 85 % (OSI) a 44 % (PLA), po 48 mesiacoch 73 % (OSI) a 38 % (PLA).

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

Podskupina		HR (95% CI)
Celá populácia	(N=682)	0,27 (0,21 – 0,34)
Pohlavie	Muži	0,31 (0,20 – 0,48)
	Ženy	0,31 (0,23 – 0,42)
Vek	<65 rokov	0,31 (0,22 – 0,42)
	≥65 rokov	0,33 (0,23 – 0,48)
História fajčenia	Áno	0,26 (0,16 – 0,40)
	Nie	0,34 (0,26 – 0,45)
Štádium	IB	0,41 (0,23 – 0,69)
	II	0,34 (0,23 – 0,52)
	IIIA	0,20 (0,14 – 0,29)
Mutácia	Ex19Del	0,24 (0,17 – 0,33)
	L858R	0,45 (0,31 – 0,64)
Adjuvantná ChT	Áno	0,29 (0,21 – 0,39)
	Nie	0,36 (0,24 – 0,55)

Zdroj: [15]

Obrázok 2: Výsledky štúdie ADAURA v ukazovateli DFS z DCO 04/2022



Zdroj: [15]

Kvalita života (D0012, D0013) [25]

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

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

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

4.3. Bezpečnosť

4.3.1 Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events).

- Závažné AE.
- AE stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu AE.

- AE stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2 Zahrnuté klinické štúdie

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

4.3.3 Výsledky OSI v porovnaní s PLA

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [24]

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

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

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

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

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Užívanie OSI v adjuvantnej liečbe úplne resekovaného NSCLC klinickej štúdie ADAURA preukázalo klinicky relevantné prínosy.

Pre populáciu v štádiu IB-IIIa predstavovalo v ukazovateli OS HR = 0,49 (95 % CI 0,34 - 0,70). Medián sledovania OS bol 60,4 mesiacov v skupine s OSI a 59,4 mesiacov v skupine s PLA. Pozorovaná 5-ročná miera OS bola 88 % (95 % CI 83 - 91) v skupine s OSI a 78 % (95 % CI 73 - 82) v skupine s PLA.

V ukazovateli DFS bolo pozorované HR = 0,27 (95 % CI 0,21 - 0,34). Analýza podskupín nepreukázala výrazný rozdiel v prínose u pacientov, ktorí absolvovali alebo neabsolvovali adjuvantnú ChT, mali menej alebo viac ako 65 rokov, príp. rozdiel medzi oboma pohlaviami. Mierny rozdiel bol pozorovaný v kontexte rôzneho štádia ochorenia, keďže rozdiel v HR medzi IB a IIIa bol 0,2.

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

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

4.4.2 Validita klinických dát

Interná validita [26]

Klinická štúdia ADAURA

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

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

Výsledky štúdie v ukazovateli DFS hodnotíme ako zrelé, keďže došlo v priemere k udalosti v 45 % prípadov. Tento ukazovateľ DR použil na preukázanie prínosu v žiadosti hodnotenej v NIHO hodnotení č. 35A. Jedná sa však o surrogátny ukazovateľ, preto na preukázanie prínosu považujeme vhodnejší ukazovateľ OS. V ukazovateli OS, ktorý DR použil na preukázanie prínosu OSI v žiadosti, ktorú hodnotí toto hodnotenie pretrváva neistota, nakoľko bolo dosiahnutých iba 18 % udalostí.

Externá validita

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

4.4.3 Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4 Limitácie hodnotenia

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

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

OSI pri požadovanej úhrade držiteľa registrácie (DR) vo výške [redacted] €/balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol OSI ICUR voči PLA vo výške približne [redacted]-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre porovnanie s PLA bola 59,9-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje OSI ICUR voči PLA na úrovni 71 427 €/QALY, pričom prahová hodnota je 59 928 €/QALY. OSI dosahuje klinický prínos voči PLA +[redacted] QALY. Aby bol OSI nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, **úhrada za jedno balenie môže byť maximálne [redacted] €/balenie**, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 €, respektíve zľavu [redacted] % oproti požadovanej úhrade DR.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby DR dostatočne adresoval túto neistotu v zmluve MEA. Neistota vyplýva najmä zo spôsobu aplikovania OS do modelu, nadhodnotenia relatívneho prínosu OSI, nízkej kvality modelu a tiež z absencie vysvetlenia použitých nastavení DR.

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 ADAURA ako v žiadosti v predchádzajúcom konaní (ID konania: 27278) s výnimkou čiastočného zohľadnenia dát OS z DCO 01/2023. DR v modeli zapracoval väčšinu NIHO nastavení, bližšie opísaných v hodnotení NIHO č. 35A. 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. 35A, nižšie predkladáme skrátenú verziu hodnotenia nákladovej efektívnosti, s detailným zameraním sa na odlišné nastavenia DR v predmetnej žiadosti voči nastaveniam v hodnotení NIHO č. 35A.

Komparátor aktívny monitoring reprezentuje v hodnotení nákladovej efektívnosti PLA.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil semi-Markov model v kombinácii so zmiešaným modelom vyliečenia (z angl. mixture cure-model). Model bol podrobne opísaný v NIHO hodnotení č. 35A. DR podobne ako v prípade predošlého modelu v hodnotení NIHO č. 35A pracuje s podielom vyliečených pacientov. Na rozdiel od predošlého modelu, kde DR predpokladal 95 %

mieru vyliečenia pacientov po 5 rokoch, v predmetnej žiadosti predpokladá postupný nábeh podielu vyliečených pacientov od 4. roka (0 % vyliečených pacientov) do 8. roka (95 % vyliečených pacientov). Túto zmenu nastavenia DR odôvodňuje vzhľadom na nové Kaplan-Meierove dáta (KM dáta). Percento vyliečených pacientov má vplyv na podiel pacientov, ktorí sprogredujú (po danej dobe sa rozdiel v počte sprogredovaných pacientov znižuje).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

DR predložil vo veľkej miere rovnaké nastavenie ako v hodnotení č. 35A a toto nastavenie bolo akceptované NIHO. Výnimkou je upravený predpoklad o podiele vyliečených pacientov po 4. rokoch a tento predpoklad akceptujeme.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

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

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR použil v modeli rovnaké nastavenia týkajúce sa účinnosti ako boli akceptované NIHO v hodnotení č. 35A, okrem čiastočného zohľadnenia aktuálnych zrelších dát ukazovateľa OS zo štúdie ADAURA z DCO 01/2023. Medián sledovania OS v týchto dátach bol 60,4 mesiacov v skupine s OSI a 59,4 mesiacov v skupine s PLA.

Počas priebehu hodnotenia NIHO č. 35A neboli tieto dáta dostupné a boli verejne publikované v 06/2023, t. j. tesne pre uplynutím lehoty na hodnotenie NIHO [27], preto neboli obsiahnuté ani v predchádzajúcom modeli. DR v ňom modeloval prínos podľa surogátneho ukazovateľa DFS, v dôsledku čoho sme v hodnotení NIHO č. 35A konštatovali neistotu.

DR predložil vo FER rovnaké údaje o bezpečnosti ako v hodnotení č. 35A a toto nastavenie bolo akceptované NIHO. V modeli aktuálnej žiadosti však nie sú zapracované. Rozdiely medzi nastavením NIHO z hodnotenia č. 35A (resp. údajmi z DR z aktuálneho FER) a nastaveniami DR v aktuálnom modeli sú najmä vo frekvenciách niektorých AE a v absencii AE z dôvodu zníženej ejekčnej frakcie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**. Aktualizovanie frekvencií AE podľa FER (a zároveň podľa hodnotenia NIHO č. 35A) by malo zanedbateľný dopad na ICUR.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR vo FER tvrdí, že v modeli zapracoval najnovšie dáta ukazovateľa OS štúdie ADAURA z DCO 01/2023 (Obrázok 3). Pre modelovanie prínosu ich však DR priamo nevyužíva. Vplyv najnovších dát OS aplikuje vo forme vypočítaného HR (■), ktorý má pochádzať z absolútneho rozdielu medzi predpokladaným OS a OS zo štúdie ADAURA. DR túto hodnotu aplikoval pri zdravotných stavoch lokálna/regionálna recidíva (z angl. local/regional recurrence; LRR), 1. línia liečby so vzdialenými metastázami (z angl. first line distant metastases, DM1) a 2. línia so vzdialenými metastázami (z angl. second line distant metastases; DM2), konkrétne pri prechodových pravdepodobnostiach zo stavov LRR do DM1, DM1 do DM2 a DM2 do stavu Smrť. Bližšie však výpočet HR nešpecifikuje.

Riziko úmrtia z každého stavu je modelované podľa všeobecnej mortality SR z roku 2022) alebo štúdie FLAURA a je v oboch ramenách rovnaké. Rozdiel v OS medzi ramenami s OSI a PLA je tvorený práve počtom pacientov, ktorí sa v jednotlivých stavoch nachádzajú, resp. do jednotlivých stavov sprogredovali. Tento počet pacientov vyplýva z prechodových pravdepodobností, do ktorých vstupuje spomínaný HR.

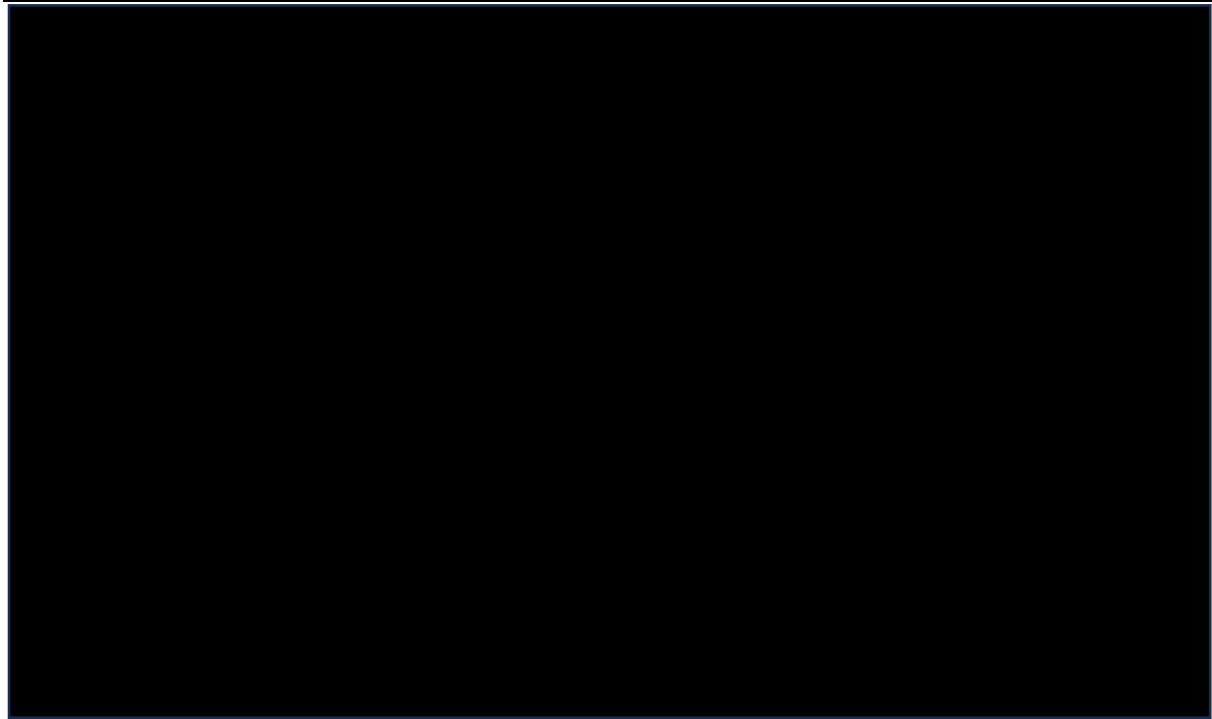
V jednotlivých stavoch je zahrnutá limitácia mortalitou všeobecnej populácie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**, ale vyjadrujeme veľkú neistotu nad spôsobom adresovania prínosu v OS opísaným vyššie. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Pomocou dát, ktoré dodal DR nebolo možné overiť adekvátnosť nastavenia a tvrdení DR, pretože ich vo FER bližšie nevysvetľuje. Poskytnutie HR a jeho výpočet a aplikáciu do modelu považujeme za nejasné a predovšetkým neoveriteľné. Napriek tomu máme za to, že použitá adjustácia o OS dáta znížila riziko oproti použitiu surogátnych dát v predošlej žiadosti.
- Neistotu vytvára tiež fakt, že v evidujeme rozdiel v prežívaní pacientov po 5 rokoch medzi modelom a štúdiou ADAURA. Tento rozdiel relatívne zvýhodňuje rameno OSI oproti klinickým dátam. V štúdii je 5-ročné prežívanie v ramene OSI 88 %, pričom v modeli ■■■ % a v ramene PLA je v štúdii nažive 78 %, pričom v modeli ■■■ %.
- Evidujeme, že modelované dáta OS nedostatočne fitujú na OS KM dáta zo štúdie ADAURA, čo vytvára neistotu. Predpokladáme, že je to spôsobené zapracovaním dát OS zo štúdie ADAURA prostredníctvom HR. Rovnako vytvára neistotu aj relatívne nízka zrelosť dát OS (18 % dosiahnutých udalostí), ktorú bližšie konštatujeme v časti 4.4.2 – *Validita klinických dát*.
- Vyjadrujeme neistotu nad spôsobom zapracovania limitácie OS všeobecnou mortalitou zo strany DR. Máme za to, že pri správnom zapracovaní by malo byť limitované finálne OS a nie len čiastkové OS pacientov v jednotlivých stavoch.

Obrázok 3: Celkové prežívanie (OS) pacientov v ramenách OSI a PLA modelované DR



Zdroj: [Farmako-ekonomický model dodaný DR]

Prechodové pravdepodobnosti medzi stavmi (z angl. transition probability; TP)

Spôsob aplikovania prechodových pravdepodobností je detailne opísaný v hodnotení NIHO č. 35A. DR predložil rovnaké nastavenie prechodových pravdepodobností, ako bolo akceptované NIHO v hodnotení č. 35A, okrem výberu rozdelenia v TP1 a TP2. Napriek tomu, že vo FER uvádza rovnaké nastavenie rozdelení ako v predošlej žiadosti (ktoré NIHO akceptovalo), v modeli sú namiesto výberu funkcie generalizovaná gamma v TP1 a TP2 zvolené funkcie log-normal (TP1 – obe ramená) a log-logaritmickej (TP2 – rameno OSI) a log-normálna (TP2-rameno PLA).

Napriek tomu, že u zvyšných TP sú nastavené rovnaké funkcie ako v hodnotení NIHO č. 35A, identifikovali sme iné spôsoby zapracovania TP do výpočtov v modeli.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Na základe diskusie nižšie vyjadrujeme veľkú neistotu, že model obsahuje nastavenia a predpoklady, ktoré neboli dostatočne vysvetlené a nebolo v kapacitách NIHO ich plne overiť.

- Neakceptujeme nastavenie DR v modeli, zvolené funkcie v TP1 a TP2 sme upravili na funkciu generalizovaná gamma. Tento výber vo FER sám odôvodňuje DR, opísaný je tiež v NIHO hodnotení č. 35A. Táto zmena mala za následok navýšenie ICUR OSI voči PLA o približne 9,8-tisíc €/QALY.
- DR tiež nesprávne modeluje TP6. Na hárku *Survival* nekorešponduje zvolená parametrizácia s dátami KM poskytnutými v modeli. Na hárku *TransitionProbability* sme v stĺpci BZ identifikovali chybu (delenie nulou - #DIV/0!). Vzorec nekorešponduje s modelom v hodnotení NIHO č. 35A. DR zmeny medzi modelmi vo FER vôbec nevysvetľuje. Máme za to, že nesprávne modelovanie TP môže mať výrazný vplyv na modelovanie prežívania pacientov.
- Počet pacientov v 1 cykle v stave DM1 (pri výpočte TP6) obsahuje v základnom scenári DR hodnoty vyššie ako 1 (100 %), čo považujeme za nesprávne. Je to z dôvodu prepojenia vzorca s percentuálnym podielom pacientov v re-treatmente (viac v časti 5.2.4 – *Náklady na následnú liečbu*, kde popisujeme opravu v rámci NIHO nastavenia).

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

5.2.5 Údaje o kvalite života

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

5.2.6 Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

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

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

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

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 02/2024 [28], pri niektorých liekoch vychádzal aj zo zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL (viacerých poisťovní). V prípade OSI, v indikácii v ktorej je v súčasnosti kategorizovaný, použil DR neverejnú úhradu vo výške ■■■ €/balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. V najnovšom ZKL z 07/2024 [29] evidujeme nižšiu úhradu za balenie ERLO s úhradou vo výške 406,21 €/balenie. Túto úhradu sme zapracovali do modelu. Táto zmena mala za následok navýšenie ICUR OSI voči PLA o približne ■■■-tisíc €/QALY.

Náklady na následnú liečbu

DR použil v následnej liečbe náklady na balenia podľa ZKL z 02/2024 [28], pri niektorých liekoch vychádzal aj zo zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL (viacerých poisťovní).

- V štádiu LRR uvažuje DR v oboch liečebných ramenách nad kombináciu chemoterapie (vo forme kombinácie pemetrexedu a cisplatiny – P+C) a rádioterapie.

- V štádiu DM1 DR uvažuje, že v ramene OSI dostanú všetci pacienti, ktorí sprogredujú do tohto štádia, kombináciu P+C a v ramene PLA liečbu vo forme dostupných TKI (afatinib 50 %, erlotinib 40 % a gefitinib 10 %).
- V štádiu DM2 DR uvažuje o liečbe všetkých pacientov, ktorí sprogredujú do tohto štádia s docetaxelom (rameno OSI) a liečbou s OSI u 75 % pacientov a P+C u 25 % pacientov (rameno PLA).
- DR neuvažuje nad rozdelením pacientov v skorej progresii a neskorej progresii ako v prípade hodnotenia NIHO č. 35A, t. j. v súčasnej žiadosti možnosť re-treatmentu nepredpokladá a ani vôbec neaplikuje v modeli.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Predchádzajúce NIHO hodnotenie č. 35A:
 - DR v predchádzajúcej žiadosti v modeli povolil možnosť opakovanej liečby (tzv. re-treatment). Vďaka tomuto nastaveniu bolo vo výpočtoch brané do úvahy rozdelenie následnej liečby v skorej a neskorej progresii (v štádiách DM1 a DM2), čo sme v hodnotení NIHO č. 35A akceptovali. Rovnako sme akceptovali nastavenie podielu liečby OSI v stave DM1 (rameno OSI) na 0 %, keďže v tejto línii nie je kategorizovaný (OSI v indikácii po progresii ochorenia s potvrdenými mutáciami EGFR je predmetom rovnakej žiadosti ako predmetné hodnotenie). DR však nepredpokladal liečbu s OSI ani v stave DM2 (rameno OSI), iba v ramene komparátora, čo sme nepovažovali za pravdepodobné, pretože v tejto indikácii kategorizovaný je. Predpoklad opakovanej liečby s OSI v stave DM2 považujeme za správny, keďže by k nej došlo až po dobe 60 mesiacov od progresie na OSI podanom v adjuvantnej línii, preto sme v hodnotení NIHO č. 35A podiely následnej liečby v ramene OSI v stave DM2 nastavili rovnako ako DR v ramene PLA, t. j. 75 % OSI a 25 % P+C.
- Aktuálne hodnotenie č. 69A:
 - Keďže síce v kontexte aktuálnej žiadosti súhlasíme s tvrdením, že v stave DM1 OSI v súčasnosti kategorizovaný nie je a preto sa nepredpokladá opakovaná liečba s OSI v tejto línii, máme za to, že nastavenie aktivovania re-treatmentu ovplyvňuje rozdelenie následnej liečby na skorú a neskorú progresiu aj v stave DM2 a v ňom kategorizovaný je (v prípade aktuálnej žiadosti po 48 mesiacoch, namiesto 60 mesiacov ako v prípade predchádzajúcej žiadosti) a preto ho považujeme za dôležitý predpoklad.
 - Zapnutie re-treatmentu sme z hore uvedených dôvodov zapracovali do modelu u [] % pacientov, ktorí sprogredujú do stavu DM2 (na základe predpokladu DR v prechádzajúcej žiadosti), s jeho začiatkom po 48 mesiacoch (na základe aktuálnej žiadosti) a podiely následnej liečby v stave neskorej progresie do DM2 v ramene OSI sme nastavili na 75 % OSI a 25 % P+C (na základe hodnotenia NIHO č. 35A). Ďalej sme v kontexte možnosti aktivovania re-treatmentu identifikovali viacero nezrovnalostí v jeho zapracovaní do ďalších výpočtov v modeli, ktoré neboli opísané vo FER a nefigurovali v predchádzajúcej žiadosti DR a z toho dôvodu výrazne zvyšujú neistotu. V modeli sme upravili nasledujúce nastavenia - percentuálny podiel pacientov z re-treatmentu bol priamo naviazaný na bunku s následnou liečbou OSI v DM1, ale v DM2 nie; percentuálny podiel pacientov z re-treatmentu bol naviazaný na hárku *TransitionProbability*, kde sa pripočítaval k počtu pacientov v stave DM1, kvôli čomu v jeho jednotlivých cykloch figurovala hodnota väčšia ako 1, čo považujeme za nesprávne; do výpočtu nákladov za lieky v stave DM2 (neskorá progresia) v ramene OSI sme zakomponovali predpoklad, že túto liečbu dostane taký percentuálny podiel pacientov, aký bude nastavený pri aktivovaní re-treatmentu (v našom prípade [] %). Táto úprava mala za následok navýšenie ICUR OSI voči PLA o []-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

DR použil v predmetnom modeli nastavenia v súlade s NIHO nastavením v hodnotením č. 35A, okrem zapracovania nákladov na testovanie EGFR do modelu. DR vo FER (aj v modeli) uvádza úhradu za testovanie EGFR mutácii podľa hodnotenia NIHO č. 35A (452,42 €), avšak vstup tejto hodnoty do výpočtov nákladov v modeli je upravený a vo výsledku nekorešponduje s predpokladom vo FER.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. DR na rozdiel od FER a hodnotenia NIHO č. 35A uvádza v modeli 10-násobok výšky úhrady za testovanie EGFR, hodnotu sme upravili. Ďalej táto hodnota vstupovala pri výpočte nákladov iba do štádia DM1 v ramene PLA (pre pacientov na OSI). V modeli sme zapracovali úpravu podľa

hodnotenia NIHO č.35A, aby sa test týkal aj pacientov, ktorí sú na liečbe s TKI (stav DM1, rameno PLA), na liečbe OSI (stav DM2, rameno PLA) a na liečbe s OSI (stav DM2, rameno OSI). Táto zmena mala za následok zníženie ICUR OSI voči PLA o približne 4,5-tisíc €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR použil v predmetnom modeli nastavenie v súlade s NIHO nastavením v hodnotení č. 35A, náklady na odpad preto v modeli predpokladá. Spôsob zapracovania týchto nákladov však DR oproti hodnoteniu NIHO č. 35A zmenil.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Úpravu nákladov na odpad zo strany DR v aktuálnej žiadosti nepovažujeme za správnu, identifikovali sme viacero chýb pri prepojení buniek v modeli. Na hárku *Results* sú na bunku *P51* naviazané dáta z hárku PLA, zapracovali sme naviazanie dát z hárku OSI (keďže sa týkajú nákladov na odpad za TKI v stave DM1 v ramene OSI). Do bunky *P51* sa ťahajú dáta za odpad z hárku OSI, preto sme zapracovali naviazanie z hárku PLA (keďže sa týkajú nákladov na odpad za OSI v stave DM2 v ramene PLA). Táto zmena mala za následok zníženie ICUR OSI voči PLA o približne 0,5-tisíc €/QALY.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil rovnaký ekonomický model ako v prípade hodnotenia NIHO č. 35A so zapracovaním niekoľkých vlastných dodatočných predpokladov. Jeho otvorenie trvá približne 1 minútu, často pri zmenách niektorých parametrov prestáva fungovať a je potrebné ho opakovane otvoriť. Konštatujeme, že dodaný model je veľmi nízkej kvality. DR v modeli nevyznačil novo-aplikované zmeny vo veľkom počte prípadov. V niektorých prípadoch vykonal zmeny priamo do úprav NIHO z hodnotenia NIHO č. 35A a nikde ich nevysvetlil (napr. náklady na odpad, náklady na test EGFR). V niektorých vykonával úplne nové zmeny, ktoré v základnom scenári modelu v hodnotení NIHO č. 35A neboli prítomné (napr. modelovanie TP6) a tiež ich nikde nespomína. V niektorých prípadoch vo FER uvádza iné nastavenia ako sú aplikované v modeli (napr. funkcie v TP1 a TP2). Z uvedených dôvodov považujeme model za vysoko neštandardný, na hrane akceptovateľnosti. Overovanie tohto modelu je extrémne časovo náročné a vzniká dodatočná vysoká neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme ekonomický model s čiastočne zapracovanými dátami ukazovateľa OS z DCO 01/2023. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). OSI je v základnom scenári nákladovo-efektívny voči PLA s ICUR vo výške približne ■■■ €/QALY.

Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky		OSI	PLA
LY (nediskontované)		■	■
QALY			
DFS		■	■
LRR		■	■
DM1		■	■
DM2		■	■
Zníženie kvôli nežiadúcim účinkom		■	■
Spolu		■	■
Náklady			
DFS	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
	Nežiaduce účinky	■	■
LRR	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DM1	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DM2	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DFS spolu		■	■
LRR spolu		■	■
DM1 spolu		■	■
DM2 spolu		■	■
Smrť spolu		■	■
Celkom		■	■
OSI vs.			PLA
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			■
Prahová hodnota - násobok *			3-násobok
Prahová hodnota- v eur *			59 928 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že OSI nie je nákladovo-efektívny voči komparátoru PLA pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme 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):

- Zmena použitia funkcií DR pri TP1 a TP2 podľa FER a zároveň hodnotenia NIHO č. 35A na funkciu generalizovaná gamma;
- Upravenie výšky úhrady za ERLO podľa ZKL z 07/2024 [29];
- Zapnutie možnosti re-treatmentu s predpokladom po 48 mesiacoch pre ■ % pacientov;
- Úprava pomeru následnej liečby u pacientov v 2. línii v ramene s OSI na 75 % OSI a 25 % P+C;
- Upravené zapracovanie úhrady za test EGFR;
- Upravené zapracovanie nákladov na odpad.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, OSI dosahuje ICUR voči PLA na úrovni **71 427 €/QALY**, a preto nie je nákladovo-efektívny pri požadovanej úhrade ■ €/balenie (prahová hodnota pre porovnanie s PLA je 59 928 €/QALY) (Tabuľka 7).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Tagrisso v indikácii adjuvantnej liečby dospelých pacientov s NSCLC maximálne vo výške ■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 4 725,18 €, respektíve zľavu ■ % voči požadovanej úhrade DR.

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

Tabuľka 7: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky		OSI	PLA
LY (nediskontované)		■	■
QALY			
DFS		■	■
LRR		■	■
DM1		■	■
DM2		■	■
Zníženie kvôli nežiadúcim účinkom		■	■
Spolu		■	■
Náklady			
DFS	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
	Nežiaduce účinky	■	■
LRR	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DM1	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DM2	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Manažment ochorenia	■	■
DFS spolu		■	■
LRR spolu		■	■

DM1 spolu	■	■
DM2 spolu	■	■
Smrť spolu	■	■
Celkom	■	■
OSI vs.		PLA
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		71 427 €
Prahová hodnota – násobok*		3-násobok
Prahová hodnota – v eur*		59 928 €

* doplnené NIHO

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 8: 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 extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby DR dostatočne adresoval túto neistotu v podmienkach MEA. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V kontexte klinickej časti predmetného hodnotenia konštatujeme, že pretrváva neistota z výsledkov OS štúdie ADAURA, nakoľko bolo dosiahnutých iba 18 % udalostí (viď časť 4.4.2 - *Validita klinických dát*).
- Spôsob aplikovania OS v modeli pomocou HR do modelu postaveného na surrogátnych ukazovateľoch považujeme za veľmi neistý. DR spôsob zapracovania HR do modelu dostatočne nevysvetľuje vo FER, ani v modeli a preto ho nebolo možné dostatočne overiť. V modeli je predikovaný rozdielny relatívny prínos OSI v prežívaní pacientov medzi modelom a štúdiu ADAURA. Model nadhodnocuje relatívny prínos OSI, čo vytvára významnú neistotu. Rozdiel je evidentný napríklad z miery 5-ročného prežívania pacientov. Projektované prežívanie nekopíruje dostatočne pozorované K-M dáta.
- Neistotu predstavuje spôsob zapracovania limitácie všeobecnou mortalitou do modelovania OS.
- DR v modeli upravil nastavenia NIHO z hodnotenia č. 35A, pričom ich dostatočne nevyznačil a neodôvodnil. Zapracovanie zmien takýmto čiastočným spôsobom považujeme za veľmi náročné na overenie.
- DR v modeli vykonal aj nové zmeny oproti modelu dodanom v procese hodnotenia NIHO č. 35A, pričom ani tieto nevyznačil a neodôvodnil. Zmeny sa týkajú najmä nadväznosti niektorých buniek na seba alebo vymenených komplexných vzorcov (napr. prechodových pravdepodobností, nastavenie re-treatmentu).
- DR tiež vo viacerých prípadoch vo FER uvádza iné nastavenia (aj podľa hodnotenia NIHO č. 35A) ako sú reálne aplikované v modeli. Takýto prístup považujeme za nevyhovujúci a zavádzajúci.
- Dodaný model považujeme z vyššie uvedených dôvodov za veľmi nízkej kvality, na hrane akceptovateľnosti.

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

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.

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. 35A. 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. 35A 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 9).

Tabuľka 9: 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 s EGFR (výstup z registra LUCAS v ČR za časové obdobie 1.10.2022-1.10.2023)	■	■	■	■	■	■
Pacienti v štádiu IB-IIIa EGFR	■	■	■	■	■	■
Pacienti spĺňajúci podmienky IO	■	■	■	■	■	■
Očakávaný počet liečených pacientov v adjuvancii (prenásobené 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 10, Tabuľka 11).

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet nových pacientov pre Tagrisso	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri navrhovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade (■ eur za balenie)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet nových pacientov pre Tagrisso	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri navrhovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade (■ eur za balenie)	■	■	■

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. 35A, diskusiu k zmenám navrhovaným NIHO uvádzame nižšie:

- **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. 35A, 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. Evidujeme, že DR koriguje výslednú populáciu pacientov nižšou penetráciou ako v prípade hodnotenia NIHO č. 35A a z toho dôvodu sú výsledné počty pacientov liečených OSI rovnaké ako v prípade hodnotenia NIHO č. 35A. Tento postup však považujeme za nesprávny, predpokladáme penetráciu z hodnotenia NIHO č. 35A. V modeli BIA sme aplikovali výpočet populácie pacientov vhodnej pre OSI, vrátane penetrácie OSI z hodnotenia NIHO č. 35A, ktorú sme nastavili uniformne na ■ % (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: 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%	3266	3293	3320	3331	3342
NSCLC	84,86%	2772	2794	2817	2827	2836
Adenokarcinóm	30,12%	835	842	849	851	854
Testovanie adenokarcinómu	78,38%	654	660	665	667	670
EGFR+ adenokarcinóm	14,94%	98	99	99	100	100
Testovanie iné typy	21,05%	408	411	414	416	417
EGFR+ ostatné NSCLC	10,73%	44	44	44	45	45
SPOLU EGFR		141	143	144	144	145
I-III A	31,19%	44	44	45	45	45
Pacienti v štádiu IB-III A	90,00%	40	40	40	41	41
Pacienti spĺňajúci podmienky IO	91,86%	36	37	37	37	37
Očakávaný počet liečených pacientov v adjuvancii (■ % penetrácia)		■	■	■	■	■

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

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tagrisso v tretí rok vo výške ■ 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 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet nových pacientov pre Tagrisso	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri navrhovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na obdobia

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	24-36 mesiacov
Počet nových pacientov pre Tagrisso	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri navrhovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na OSI pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■

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 priania 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)

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

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

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

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

7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012) [30]

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

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

7.2. Organizačné aspekty

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

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

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

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

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

7.3. Sociálne-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017) [30]

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

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

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

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

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

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

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

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

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

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 *EGFR Positive UK* 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) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 69A; 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] ESMO; ESMO príručka pre pacientov: Čo je nemalobunkový karcinóm pľúc, Použité dňa 14.03.2023. <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [2] CANCER.ORG; Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version; Použité dňa 14.03.2023. https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_118
- [3] Solen; Chowanecová et al. Pokroky v liečbe EGFR-mutovaného nemalobunkového karcinómu pľúc. Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):22-28
- [4] Shen YC et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. Lung Cancer. 2017;110:56-62. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.06.007.
- [5] CANCER.ORG; Key Statistics for Lung Cancer; Použité dňa 14.03.2023. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>
- [6] Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. Mod Pathol. 2012;25 Suppl 1:S18-30. doi: 10.1038/modpathol.2011.150.
- [7] UpToDate; Baldini EH et al., Limited-stage small cell lung cancer: Initial management. 2021. Použité dňa 21.3.2023. <https://www.uptodate.com/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management>
- [8] CANCER.ORG; Lung Cancer Risk Factors; Použité dňa 14.3.2023. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [9] ESMO; Postmus PE. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Lung and Chest Tumours. 2017. 28(4) IV1-IV21. doi:10.1093/annonc/mdx222
- [10] Guo Q et al. Current treatments for non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022 Aug 11;12:945102. doi: 10.3389/fonc.2022.945102.
- [11] ESMO; Hendriks LE et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
- [12] Remon J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. 2021. Annals of Oncology. 32(12). doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994
- [13] DrugBank; Osimertinib. Accession Number: DB09330. Použité dňa 16.3.2023. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09330>
- [14] EMA; Tagrisso. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa 16.3.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_sk.pdf
- [15] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Tagrisso. Portál kategorizácie; ID: 32778
- [16] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2022 – 31.3.2022; Časť B: Indikačné obmedzenia 1.3.2022 – 31.3.2022. Použité dňa 20.3.2023. <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [17] MZ SR; 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>.
- [18] NICE; Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer after complete tumour resection. Použité dňa 20.3.2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/resources/osimertinib-for-adjuvant-treatment-of-egfr-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-after-complete-tumour-resection-pdf-82611430864837>
- [19] Wu YL et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. J Thorac Oncol. 2022 Mar;17(3):423-433. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.014.
- [20] Wu YL et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
- [21] ClinicalTrials; AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. (ADAURA). Použité dňa 22.3.2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02511106>
- [22] Herbst RS, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186.
- [23] Tsuboi M et al. ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Epub ahead of print. PMID: 37272535.
- [24] Tsuboi M et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFRmstage IB–III A NSCLC: updated results from ADAURA,. Presented at the European Society for Medical Oncology congress Paris 2022..

[25] Majem M et al, Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. Clin Cancer Res. 2022 Jun 1;28(11):2286-2296. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3530

[26] IQWiG; Osimertinib (NSCLC) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (A21-86). Použité dňa 24.3.2023
https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf

[27] Tsuboi M et al. ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Epub ahead of print. PMID: 37272535.

[28] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2024 – 29.2.2024; časť A: Zoznam liekov. Dostupné na:
<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>

[29] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.7.2024 – 31.7.2024; časť A: Zoznam liekov. Dostupné na:
<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202407>

[30] NICE; Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer after complete tumour resection. COMMITTEE PAPERS. Použité dňa 20.3.2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/documents/committee-papers-3>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Hodnotená indikácia: Adjuvantná liečba nemalobunkového karcinómu pľúc v štádiu IB-IIIa po úplnej resekcii nádoru u pacientov, u ktorých bola preukázaná delécia exónu 19 a/alebo substitučná mutácia exónu 21 (L858R). Liečba má byť zahájená do 10 týždňov po chirurgickej resekcii, pokiaľ nebola podaná adjuvantná chemoterapia; alebo do 26 týždňov, ak bola podaná adjuvantná chemoterapia. Liečba je hrazená pre pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-1 po dobu 3 rokov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

V predmetnom hodnotení bol použitý vstup klinickej odborníčky z NIHO hodnotenia č. 35A. Odborníčka potvrdila aktuálnosť jeho znenia aj v kontexte predmetného hodnotenia a tiež aktuálnosť konfliktu záujmov.

Doplnenie znenia IO DR o vyššie zvýraznenú časť odborníčka zdôvodnila dizajnom štúdie ADAURA.

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 dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	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
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Prijatý príspevok na pokrytie cestovných nákladov a odpustenie poplatkov za konferenciu World Conference on Lung Cancer 2022, Global Expert Meeting 2022 a ESMO Congress 2022.
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
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 súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Tagrisso (osimertinib) priniesol štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie celkového prežívania (OS) v porovnaní s placebom ako adjuvantná liečba u pacientov v štádiu IB, II alebo IIIA u nemalobunkového karcinómu pľúc s mutáciou EGFR. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie. Údaje o prežití pre osimertinib posilňujú bezprecedentné výsledky prežívania bez ochorenia ADAURA [DFS] a potvrdzujú jeho potenciál predĺžiť životy pacientov v počiatocnom štádiu ochorenia. 2. Výsledky ADAURA poskytujú silný dôkaz, že osimertinib ponúka najlepšiu možnú starostlivosť pre pacientov s NSCLC s mutáciou EGFR v počiatocnom štádiu, ktorí historicky čelili vysokej miere recidívy a predtým nemali po operácii žiadne ciele možnosti. Aktualizované údaje prezentované na kongrese ESMO v roku 2022 ukázali, že u pacientov s ochorením štádia II/IIIA pri mediáne sledovania 44,2 mesiaca s osimertinibom (n = 233) a 19,6 mesiaca s placebom (n = 237), medián DFS bol 65,8 mesiacov (95 % IS, 54,4 – nevypočítateľné [NC]) pre osimertinib oproti 21,9 mesiaca (95 % IS, 16,6-27,5) pre placebo (HR, 0,23; 95 % CI, 0,18-0,30). 3. Dáta z klinickej štúdie ADAURA poukazujú na jednoznačný benefit z adjuvantnej liečby osimertinibom. Bezpečnostný profil lieku je veľmi dobrý, čo je tiež dôležitý parameter pri adjuvantnej liečbe.
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, napíšte, prosím, ktoré.	1. 30 pacientov ročne na Slovensku 2. Nové liečivo má presne zadefinovanú skupinu pacientov, pre ktorých je vysoko efektívne. Sú to pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s pozitívnymi aktivujúcimi mutáciami EGFR: delécia exónu 19 alebo mutácia exónu 21 (L858R).
A0001	Nad rámec SPC nie je používané hodnotené liečivo.

Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 Aká 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 štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Ochorenie je diagnostikované biopsiou : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. 2. Žiadne, jedná sa o adjuvantnú liečbu pacienta. Iná cieľená liečba sa v súčasnej klinickej praxi v adjuvancii nepoužíva. 3. Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines. 4. Po absolvovaní adjuvantnej liečby nasleduje observácia v kompletnej remisii.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo je predpisované na lekársky predpis na dobu jedného mesiaca klinickým onkológom. Liečivo si pacient vyberie vo verejnej lekárni. Liečba prebieha ambulantnou formou.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Hodnotená indikácia nemá porovnanie, pretože cieľené možnosti adjuvantnej liečby táto skupina pacientov zatiaľ nemá a nikdy nemala.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvantná cieľená liečba s osimertinibom je pilierom úspechu dosahovania kompletných remisii u tak náročne liečiteľného ochorenia, akým je karcinóm pľúc. Nevyužiť túto možnosť považujem za trestuhodné, nakoľko je celosvetová snaha dosiahnuť lepšie výsledky u tohto vysoko smrteľného ochorenia. • Preniesť liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe je cieľom každého klinického onkológa na Slovensku. • Implementáciu osimertinibu do adjuvantnej liečby považujem za veľmi potrebnú.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hodnotené liečivo má prísne indikačné kritériá a po ich splnení by hodnotené liečivo mal mať možnosť predpisovať každý klinický onkológ.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	nie

Hlavná správa

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:
 Tagrisso (osimertinib) je ireverzibilný EGFR-TKI tretej generácie s preukázanou klinickou aktivitou pri NSCLC, vrátane proti metastázam centrálného nervového systému. Tagrisso (osimertinib) sa použilo na liečbu takmer 700 000 pacientov vo všetkých jeho indikáciách na celom svete a v indikácii adjuvantnej liečby u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR (del19, L858R) je v súčasnosti nenahraditeľný.

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).