

Abrocitinib (Cibinqo) na liečbu pacientov s atopickou dermatitídou projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 25658, 25659; ATC skupina: D11AH08; ŠÚKL kód: 9346D, 9341D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 15.10.2022*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Nina Královič

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania dňa 7.6.2022, t.j. termín 15.10.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Cibinqo aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Cibinqo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Cibinqo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 15.10.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25658>.

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

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

Problematika:

Atopická dermatitída (AD) je jedným z najbežnejších detských kožných ochorení, pričom je riziko pretrvania alebo objavenia sa ochorenia aj v dospelosti. Na Slovensku každoročne navštívi s AD ambulancie dermatovenerológov okolo 40 000 dospelých pacientov.

AD je chronické zápalové ochorenie kože prejavujúce sa najčastejšie začervenaním, suchosťou pokožky, kožnými léziami a svrbením. Ochorenie vzniká na podklade interakcie medzi mnohými faktormi, z nich najmä genetickými, environmentálnymi a fyziologickým. AD má zväčša epizodický priebeh s obdobiami vzplanutia a remisie (zmiernenia ochorenia). Akútne vzplanutie je charakterizované zhoršením príznakov a potrebou intenzívnejšej symptomatickej liečby. Počet, frekvencia a trvanie vzplanutí sú individuálne, pacienti zo závažnejšou formou AD majú častejšie a dlhšie trvajúce vzplanutia ochorenia. Počas remisie je dôležitá starostlivosť o pokožku, terapia sa zameriava na prevenciu, zníženie frekvencie a závažnosti vzplanutí ochorenia.

Liečivo abrocitinib (liek Cibinqo) je určené pre dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. EMA¹ schválila použitie lieku Cibinqo v krajinách Európskej únie 09.12.2021 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Cibinqo do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 31.5.2022 a žiada o kategorizáciu 2 balení veľkosti 28 filmom obalených tabliet x 100 mg a 28 filmom obalených tabliet x 200 mg.

Ciel:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva abrocitinib (liek Cibinqo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo abrocitinib (liek Cibinqo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva abrocitinib (liek Cibinqo)?

¹ [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - Kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s atopickou dermatitídou • MKCH-10²: L20. • MeSH³: Dermatitis, Atopic <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. • Úspešnosť terapie sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch: <ul style="list-style-type: none"> • nedosiahnutie najmenej EASI⁴-50 v týždni 16, • nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24, • v prípade výskytu nezvládnuteľných nežiaducich účinkov, • pri nedostatočnej adherencii na terapiu, • pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách. • Preskripčné obmedzenie: dermatovenerológ, alergológ <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abrocitinib je inhibítorom JAK1⁵. JAK fosforylujú a aktivujú STAT⁶. JAK-STAT signálna dráha je hlavná transdukčná dráha pre viacero cytokínov zapojených v patogenéze AD. Prerušenie týchto dráh má mať terapeutický efekt na znaky a symptómy AD. • Abrocitinib sa užíva perorálne vo forme filmom obalených tabliet. Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne a 100 mg jedenkrát denne pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Na udržiavaciu liečbu sa má zvoliť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg. • MeSH : abrocitinib
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporín A ako systémová imunosupresívna terapia v 1. línii pre ťažkú atopickú dermatitídu • Dupilumab je hradený v 2. línii pre ťažkú atopickú dermatitídu pri intolerancii, neúčinnosti a nevhodnosti cyklosporínu A • MeSH: cyclosporine, dupilumab <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov stredne závažnej a závažnej AD na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby kože a podkožného tkaniva \(L00-L99\)](#).

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

⁴ EASI z angl. Eczema Area and Severity Index

⁵ JAK1 Janusova kináza 1

⁶ STAT signálne transduktory a aktivátory transkripcie

Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> Zlepšenie v skóre EASI (škála v rozsahu 0-72 bodov; určuje závažnosť postihnutia AD; čím vyššie skóre, tým závažnejšie ochorenie). PP-NRS⁷ (škála v rozsahu 0-10; subjektívne hodnotenie svrbenia pacientom, 0-žiadne, 10-najhoršie) IGA⁸ (škála v rozsahu 0-4; určuje závažnosť postihnutia AD; 0-žiadne, 4-závažné) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> DLQI⁹ (index kvality života v rozsahu 0-30 bodov; čím vyššie skóre, tým väčší dopad na kvalitu života) <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> Závažné nežiadúce udalosti (z angl. serious adverse events), nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, socialno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁷ PP-NRS z angl. Peak Pruritus Numerical Rating Scale

⁸ IGA z angl. Investigator's Global Assessment

⁹ DLQI z angl. Dermatology Life Quality Index

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ETFAD¹⁰ a EADV¹¹ a odporúčania UpToDate.
- Súhrnné charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL¹²).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹³, IQWiG¹⁴, CADTH¹⁵, HAS¹⁶, ZIN¹⁷).
- 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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

¹⁰ ETFAD z angl. European Task Force on Atopic Dermatitis

¹¹ EADV z angl. European Academy of Dermatology and Venereology

¹² SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

¹³ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium

¹⁴ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

¹⁵ CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

¹⁶ HAS z fran. La Haute Autorité de Santé

¹⁷ ZIN z hol. Zorginstituut Nederland

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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