

Liečivo brentuximab vedotín (Adcetris) v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 28971; ATC skupina: L01FX05 (L01XC12); ŠÚKL kód: 3265A).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 06.11.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Filip Tomek

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

Autori: Ing. Martin Schoeller

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo brentuximab vedotín (ADCETRIS) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 29.06.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.06.2023), t.j. termín 06.11.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Adcetris v **danej indikácii** aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Adcetris je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Adcetris zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 06.11.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28971>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Adcetris. 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:

Hodgkinov lymfóm (HL) je zriedkavé onkologické ochorenie vznikajúce malígnou premenou lymfocytov (druh bielych krviniek, zodpovedných za imunitu) v rôznom štádiu ich vývoja a dozrievania. HL sa najčastejšie vyskytuje s prvým maximom v mladom veku (25 – 30 rokov) a s druhým u populácie starších ako 50 rokov. HL patrí medzi vzácne onkologické ochorenia, s priemernou incidenciou v SR na úrovni 170 pacientov.

Najbežnejším symptómom HL je nebolestivé zväčšenie lymfatických uzlín. Častokrát má pacient aj tzv. B-symptómy, ktoré zahŕňajú nočné potenie, horúčky nad 38°C a úbytok na váhe. HL je charakteristický prítomnosťou menšieho podielu malígnych buniek na pozadí prevládajúcich nenádorových a primiešaných reaktívnych buniek. Pri HL sa na malígnych bunkách vo zvýšenej miere nachádza receptor CD30, ktorý je zapojený do procesu prežívania a delenia rakovinových buniek. Cieľom terapie je vyliečenie pacienta, keďže ide o najlepšie liečiteľné zhubné ochorenie v dospelom veku. V závislosti od štádia a rizikových faktorov sa vylieči 85 – 95 % pacientov.

Liečivo brentuximab vedotín (liek Adcetris) je v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom určené na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným HL s pozitivitou CD30 v IV. štádiu ochorenia. EMA¹ odporučila rozšírenie indikácie lieku Adcetris o túto kombináciu v krajinách Európskej únie 13.12.2018. V indikácii liečby HL má orphan dezignáciu od 15.1.2009. Držiteľ registrácie podal 29.6.2023 žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Adcetris a žiada o zmenu (doplnenie) indikačného obmedzenia pre balenie plc ifc 1x50 mg (liek. inj.skl.). Držiteľ registrácie žiada o indikáciu brentuximab vedotín v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD).

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Je liečivo brentuximab vedotín (liek Adcetris) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii predtým neliečených s CD30+ HL v štvrtom štádiu účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo brentuximab vedotín (liek Adcetris) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva brentuximab vedotín (liek Adcetris)?

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 CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom • MKCH-10²: C81.- • MeSH³: Hodgkin Disease <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adcetris je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom (HL) v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s predtým neliečeným CD30+ HL v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD). • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura, Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), HEM (hematológ)</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotín (BV) je konjugát protilátky anti-CD30 (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1) s cytotoxínom monometyl auristatínom E (MMAE). Mechanizmus účinku je založený na naviazaní protilátky na CD30 receptor, hydrolytickom uvoľnení MMAE a následnej inhibícii polymerizácie tubulínu dôsledkom čoho má byť blokovanie delenia nádorových buniek. • BV sa užíva v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom intravenózne v dávke 1,2 mg/kg podávanej v priebehu 30 minút 1. a 15. deň 28 dňového cyklu po dobu 6 cyklov. • Doxorubicín je antracyklínové antibiotikum, ktorý sa v terapii HL užíva v dávke 25 mg/m² v 1. a 15. deň terapeutického cyklu. • Vinblastín patrí medzi Vinca alkaloidy, ktorý sa v terapii HL užíva v dávke 6 mg/m² v 1. a 15. deň cyklu. Vinblastín nie je na Slovensku registrovaný, je používaný na základe povolenia MZ a je hradený z VZP nad rámec kategorizácie. • Dakarbazín sa v tele metabolizuje na aktívnu látku s alkylačným mechanizmom účinku. Dakarbazín je v indikácii HL podávaný intravenózne v dávke 375 mg/m² 1. a 15. deň <p>MeSH: Brentuximab Vedotin, Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Režim ABVD je kombinovaný režim troch liečiv doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín.

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

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

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
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"> • mPFS (Modified Progression-free Survival; modifikované prežívanie bez progresie) definované ako čas od randomizácie do času prvej zdokumentovanej progresie ochorenia, smrti z akejkoľvek príčiny alebo do potvrdenia nekompletnej odpovede nezávislou komisiou. • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny. <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-30⁵ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>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</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne, pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ **EORTC QLQ-30** (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré mapujú kvalitu života pacienta za uplynulý týždeň..

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- 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 (NICE⁶, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- 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.

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [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.