

Liečivo upadacitinib (Rinvoq) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou po predošlej konvenčnej a biologickej liečbe

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 29280; ATC skupina: L04AA44; ŠÚKL kód: 3293D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 09.01.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Nina Kráľovič

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

Autor: Ing. Milan Piroš

*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 upadacitinib (liek Rinvoq) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 01.09.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 02.09.2023), t.j. termín 09.01.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Rinvoq v **danej indikácii** aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Rinvoq je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Rinvoq zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 09.01.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku v tejto indikácii vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29280>

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

Crohnova choroba (z angl. Crohn's disease, CD) patrí spoločne s ulceróznou kolitídou (z angl. Ulcerative Colitis, UC) medzi chronické zápalové ochorenia gastrointestinálneho traktu (z angl. inflammatory bowel disease, IBD). Na rozdiel od UC, ktorá postihuje výlučne sliznicu hrubého čreva, alebo konečníka, pri CD sa zápal vyskytuje v akejkolvek časti gastrointestinálneho traktu (GIT). Patogenéza CD nebola doposiaľ dostatočne objasnená. Predpokladá sa však, že toto ochorenie je spôsobené kombináciou imunologických, mikrobiologických, environmentálnych a genetických faktorov.

Charakteristickým znakom CD je zápal, ktorý sprevádzajú symptomatické prejavy najčastejšie vo forme bolesti žalúdka, krvavej stolice či straty telesnej hmotnosti. CD má celosvetovo rastúcu incidenciu, pričom postihuje mužskú i ženskú populáciu. Najčastejšie je toto ochorenie diagnostikované v pediatrickej populácii a u ľudí v produktívnom veku. Pacienti trpiaci CD tradične podstupujú konvenčnú terapiu (aminosalicyláty, glukokortikoidy, imunosupresíva) a následne biologickú liečbu. Neprimeraná liečba vzniknutých zápalov vedie k progresii CD a zvýšenej pravdepodobnosti potreby chirurgického zákroku.

Držiteľ registrácie podal 01.09.2023 žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Rinvoq a žiada o zmenu (doplnenie) indikačného obmedzenia pre balenie 28x15 mg (tablety s predĺženým uvoľňovaním) v indikácii liečby dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou po zlyhaní predošlej konvenčnej a biologickej liečby (ďalšie podmienky vid' Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku v predmetnej indikácii v 02/2023.

Ciel:

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

Výskumné otázky:

1. Je liečivo upadacitinib (liek Rinvoq) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou po zlyhaní predošlej konvenčnej a biologickej liečby účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo upadacitinib (liek Rinvoq) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva upadacitinib (liek Rinvoq)?

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"> • Crohnova choroba • MKCH-10²: K50. • MeSH³: Crohn Disease <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná. • Hradená liečba sa môže indikovať na Gastroenterologickej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Gastroenterologickom oddelení NOVAMED s.r.o. Banská Bystrica, I. internej klinike LF UP JŠ a FN L. P. Košice, Gastroenterohepatologickom centre THALION, Bratislava, na V. Internej klinike LF UK Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologickom oddelení NZZ KM Management spol. s r.o., Nitra, v Centre pre liečbu IBD, na Gastro I. s.r.o. Prešov, na oddelení gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitetnej nemocnice Martin a v gastroenterologickej ambulancii Internej kliniky Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Trenčín, na Gastroenterologickom oddelení Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultná nemocnica, na Hepatologicko - gastroenterologickom a transplantačnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Nemocnica Staré Mesto a v Gastroenterologickom centre IBD centrum s.r.o., Bratislava; na gastroenterologickom oddelení a oddelení digestívnej endoskopie Nemocnice svätého Michala, a.s., Bratislava; v Gastroenterologickom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina, v Gastroenterologickej ambulancii Gastro LM s.r.o., Prešov, v Gastroenterologickej ambulancii Cliniq, s.r.o., Bratislava, v Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Upadacitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imunosupresívum a selektívny, reverzibilný inhibítor Janusovej kinázy (JAK) s preferenciou pre JAK1 alebo JAK1/JAK3. Prozápalové cytokíny JAK sú súčasťou patológie zápalových ochorení čriev, upadacitinib má blokováním JAK zmierňovať prejavy zápalu. • Dávkovanie: Iniciačná dávka upadacitinibu je 45 mg perorálne (p.o.) jedenkrát denne po dobu 12 týždňov. U pacientov, ktorí nedosiahli primeraný liečebný prínos po 12-týždňovej úvodnej liečbe, sa má zväziť predĺženie úvodnej liečby počas ďalších 12 týždňov dávkou 30 mg jedenkrát denne. V udržiavacej fáze podávanie 15 mg, alebo 30 mg p.o. jedenkrát denne. <p>MeSH: upadacitinib</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby tráviacej sústavy \(K00-K93\)](#).

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

Komparátor (z angl. Control)	<p>Ustekinumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na prozápalové proteíny IL-12 a IL-23. Dávkovanie: V indukčnej fáze podanie jednorazovej dávky 6 mg/kg intravenózne (i.v.), po ktorej nasleduje udržiavacia subkutánna (s.c.) dávka 90 mg v 8. týždni po i.v., následne každých 8 alebo 12 týždňov. <p>Vedolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Humanizovaná monoklonálna protilátka, je monoklonálna protilátka IgG, ktorá sa viaže na leukocyty spôsobujúce zápal v hrubom čreve. Dávkovanie: V indukčnej fáze 300 mg i.v. v 0., 2. a 6. týždni, po ktorých nasleduje podanie 300 mg i.v. každých 8 týždňov, alebo podanie 108 mg s.c. každé 2 týždne v udržiavacej fáze. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako aj liečebných režimov na liečbu na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: ustekinumab, vedolizumab</p>
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"> Klinická odpoveď Endoskopická odpoveď <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL meraná pomocou dotazníkov EQ-5D-5L⁴ a dotazníkov špecifických pre dané ochorenie <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 (z angl. randomized controlled trials, 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, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴EQ-5D-5L = dotazník, ktorým sa meria kvalita života jednotlivca v piatich dimenziách pomocou päťstupňovej škály odpovedí, vyvinutý firmou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ECCO⁵ 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)
- Vstupu 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.

⁵ [ECCO](#) z angl. European Crohn's and Colitis Organisation.

⁶ [NICE](#) z angl. The 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.