

## Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) v 1. línii liečby dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 29317; ATC skupina: L01EL03; ŠÚKL kód: 9166D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 14.01.2024\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** Mgr. Filip Tomek

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

**Autori:** Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.

\* 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 zanubrutinib (Brukinsa) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň doplnenia podania, t. j. 06.09.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 07.09.2023), t. j. termín 14.01.2024. 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 Brukinsa aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Brukinsa je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Brukinsa zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 14.01.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://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/29317>.

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

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je chronické onkologické ochorenie charakterizované progresívnym hromadením nefunkčných bielych krviniek v krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine. CLL je najčastejšie vyskytujúcou sa leukémiou u dospelých v Európe a Severnej Amerike tvoriac 25 – 30 % zo všetkých leukémií. Je ochorením starších ľudí, najčastejšie býva diagnostikované dospelým vo veku okolo 70 rokov. Pri vzniku ochorenia hrá rolu aj dedičnosť.

Prognózu pacientov ovplyvňujú genetické a chromozomálne abnormality. Nefunkčnosť p53 proteínu (spôsobená mutáciou v jeho géne alebo deléciou 17p) patrí medzi najsilnejšie negatívne prognostické faktory CLL. Takíto pacienti majú zlú prognózu a neodpovedajú na liečbu chemoimunoterapiou.

U približne tretiny pacientov zostáva ochorenie bezpríznakové. Príznakom aktívneho ochorenia je zväčšenie lymfatických uzlín, pečene alebo sleziny, únava, nočné potenie alebo strata hmotnosti. Priebeh CLL je veľmi variabilný, medián prežívania od počiatočnej diagnózy bol podľa starších údajov bez zohľadnenia nových liečob približne 10 rokov. U časti pacientov je pozorované rýchle zhoršenie stavu a zomierajú do 2 – 3 rokov po komplikáciách. Niektorí pacienti sú v štádiu stabilného ochorenia mnoho rokov so žiadnym alebo minimálnym prejavom ochorenia. Po čase (5 – 10 rokov) prejde ochorenie do progresívneho štádia u väčšiny pacientov (viac ako 70 %). Menej časté je úmrtie z inej príčiny (< 30 %). V terminálnej fáze majú pacienti zlý výkonnostný stav s opakovanou potrebou hospitalizácie, prítomné sú komplikácie ako dôsledok ochorenia, ale aj liečby. Najčastejšou príčinou smrti sú závažné systémové infekcie (napr. pneumónia), krvácanie a závažná strata hmotnosti. CLL je aktuálne neliečiteľné ochorenie. Pacienti sú liečení za účelom spomalenia progresie ochorenia.

Liečivo zanubrutinib (liek Brukinsa) je určené na liečbu dospelých pacientov s CLL a s Waldenströmovou makroglobulinémiou. Liek Brukinsa bol registrovaný v krajinách Európskej únie v novembri 2021. EMA<sup>1</sup> odporučila v októbri 2022 rozšírenie o indikáciu CLL.

Držiteľ registrácie podal dňa 31.7.2023 žiadosť o zaradenie lieku Brukinsa cps dur 120 x 80 mg do slovenského kategorizačného zoznamu liekov v prvej línii liečby pacientov s CLL:

- a) a s komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu;
- b) u ktorých sa preukázala prítomnosť *TP53* mutácie alebo 17p delécie.

### Ciel:

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

### Výskumné otázky:

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť zanubrutinibu v porovnaní s relevantnými komparátormi v prvej línii liečby pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa zanubrutinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva zanubrutinib?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronická lymfocytová leukémia (CLL)</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C91.1</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>4</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s CLL.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a) Dospelí pacienti s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu.</li> <li>• b) Dospelí pacienti s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou s prítomnou mutáciou <i>TP53</i> alebo del 17p.</li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zanubrutinib</b> je ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK), enzýmu, ktorý je zodpovedný za prežívanie, delenie a migráciu B-lymfocytov.</li> </ul> <p>Odporúčaná denná dávka <b>zanubrutinibu</b> je 320 mg. Užíva sa perorálne v tabletovej forme v plnej dávke (4x80 mg tbl) raz denne alebo 2x denne po 160 mg (2x80 mg tbl).</p> <p>MeSH<sup>3</sup>: zanubrutinib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibrutinib v monoterapii</b> Ibrutinib je inhibítorom BTK. Užíva sa perorálne. Odporúčaná denná dávka je 420 mg.</li> <li>• <b>Akalabrutinib v monoterapii</b> Akalabrutinib je inhibítorom BTK. Užíva sa perorálne. Odporúčaná denná dávka je 200 mg.</li> <li>• <b>Režim BR</b> (bendamustín a rituximab) Bendamustín je alkylačné činidlo narúšajúce dynamiku DNA. Rituximab je monoklonálna protilátka cieľajúca na antigén B-buniek CD20. Obe liečivá sa podávajú intravenózne. Odporúčané dávkovanie bendamustínu v tomto režime je 90 mg/m<sup>2</sup>/deň (max 40 mg) počas 1. a 2. dňa cyklu. Odporúčané dávkovanie rituximabu je 375 mg/m<sup>2</sup> v prvý deň 1. cyklu. Od 2. cyklu dochádza k zvýšeniu dávky na 500 mg/m<sup>2</sup> s podávaním v 1. deň cyklu.</li> <li>• <b>Kombinácia VEN + OBI</b> (venetoklax + obinuzumab) Venetoklax je selektívny inhibítor antiapoptotického proteínu Bcl-2 (B-cell lymphoma-2). Obinuzumab je rekombinantná monoklonálna protilátka rozpoznávajúca CD20 antigén na B-lymfocytoch. VEN sa v tejto kombinácii podáva celkovo 12 cyklov, pričom každý cyklus má 28 dní: 6 cyklov v kombinácii s OBI a následne 6 cyklov VEN samostatne. Titrácia dávky VEN prebieha 5 týždňov od 22. dňa 1. cyklu až do 28. dňa 2. cyklu. Po ukončení schémy titrácie dávky je odporúčaná dávka VEN 400 mg raz denne od 1. dňa 3. cyklu OBI až do posledného dňa 12. cyklu. Odporúčané dávkovanie</li> </ul>

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

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

<sup>4</sup> Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<p>OBI v kombinácii s VEN je 100 mg v 1. deň prvého cyklu, následná dávka 900 mg sa môže podať v 1. alebo 2. deň. V 8. a 15. deň 1. cyklu a potom v 1. deň každého ďalšieho 28-dňového cyklu (spolu 6 cyklov) sa podáva dávka 1000 mg.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov v 1. línii liečby CLL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH<sup>3</sup>: ibrutinib, acalabrutinib, bendamustine hydrochloride, rituximab, venetoclax, obinutuzumab</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie)</li> <li>● <b>DOR</b> (z angl. duration of response; trvanie odpovede)</li> <li>● <b>ORR</b> (z angl. overall response rate; celková miera odpovede)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>HRQoL</b> merané cez EORTC QLQ-C30<sup>5</sup> a EQ-5D-5L<sup>6</sup></li> </ul> <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"> <li>● nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
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, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>5</sup> EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

<sup>6</sup> EQ-5D-5L = dotazník zdravia vypracovaný skupinou EuroQol; dotazník má 5 domén (5D), z ktorých každá má 5 úrovní (5L)

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA<sup>7</sup>-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 (NICE, SÚKL<sup>8</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>9</sup>, IQWiG<sup>10</sup>, CADTH<sup>11</sup>, HAS<sup>12</sup>, ZIN<sup>13</sup>)
- 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.

---

<sup>7</sup> [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

<sup>8</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>9</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>10</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>11</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>12</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>13</sup> [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.