

Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou 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 14.1.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Filip Tomek

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

Autori: Ing. Martin Schoeller, 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. 6.9.2023. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 7.9.2023), t.j. termín 14.1.2024. 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 14.1.2024** (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/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 najčastejšou leukémiou v západnom svete, pričom predstavuje 25 – 30 % všetkých prípadov leukémii. Väčšinou postihuje pacientov v staršom veku, pričom medián veku pri stanovení diagnózy je 65 rokov. Muži sú postihnutí dvakrát častejšie ako ženy a CLL sa u nich prejavuje agresívnejším priebehom.

CLL je malígne ochorenie krvi charakteristické rýchlym množením malých B-lymfocytov. B-lymfocyty patria medzi biele krvinky zodpovedné za špecifickú imunitu. Priebeh ochorenia je heterogénny, čo súvisí s rôznorodosťou genetických zmien v malígnych bunkách. Určitá časť pacientov má mutácie v géne TP53, alebo im chýba časť chromozómu 17 (del17p) čo sa prejavuje zlou prognózou ochorenia. CLL je považované za nevyliciteľné ochorenie, jediná potenciálne kuratívna liečba je alogénna transplantácia krvotvorných buniek. Päťročné prežívanie sa uvádza na úrovni 73 %. Vzhľadom na nevyliciteľnosť CLL a relatívne dlhodobé prežívanie, väčšina pacientov po čase relabuje, prípadne je refraktérna na liečbu. Relaps ochorenia je definovaný ako zlyhanie liečebnej odpovede. Za refraktérne ochorenie sa považuje ochorenie, ktoré neodpovedá na liečbu.

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu liečiva zanubrutinib (liek Brukinsa) pre dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL, ktorí sú refraktérni alebo u nich došlo ku relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby, alebo s prítomnosťou mutácie del17p alebo TP53. EMA¹ odporučila rozšírenie indikácie lieku Brukinsa o terapiu CLL v krajinách Európskej únie v októbri roku 2022, čo následne potvrdila Európska komisia. DR podal žiadosť o zaradenie lieku Brukinsa cps dur 120 x 80 mg do zoznamu kategorizovaných liekov 31.7.2023. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu zanubrutinibu vo forme monoterapie.

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 liečiva zanubrutinib (liek Brukinsa) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých s refraktérnou alebo relabujúcou chronickou lymfocytovou leukémiou na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo zanubrutinib (liek Brukinsa) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva zanubrutinib (liek Brukinsa)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronická lymfocytová leukémia • MKCH-10²: C91.1 • MeSH³: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s chronickou lymfocytárnou leukémiou (CLL) <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou CLL: <ol style="list-style-type: none"> a) ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby, b) s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p. • Preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ), ONK (onkológ) • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Zanubrutinib je ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy, ktorá zohráva dôležitú úlohu v proliferácii a prežívaní leukemických buniek. • Zanubrutinib sa užíva vo forme tvrdých kapsúl perorálne v dennej dávke 320 mg. Denná dávka sa môže užívať jedenkrát denne (štyri 80 mg kapsuly) alebo sa môže rozdeliť na dve 160 mg dávky dvakrát denne (dve 80 mg kapsuly). <p>MeSH: zanubrutinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib – ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy • Venetoklax + rituximab – rituximab je monoklonálna protilátka voči anti-CD20 <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov relabujúcej alebo refraktérnej CLL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: ibrutinib, venetoclax, rituximab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) • DOR (duration of response; trvanie odpovede) • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁵ a EQ-5D-5L⁶.

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

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

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European Medicine Agency)

⁵ 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).

⁶ EQ-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).

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
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, patientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁷ a odporúčania NCCN⁸
- 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, SÚKL⁹)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹⁰, IQWiG¹¹, CADTH¹², HAS¹³, ZIN¹⁴)
- 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.

⁷ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology (Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu)

⁸ [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network (Národná komplexná onkologická sieť)

⁹ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁰ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹¹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹² [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹³ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁴ [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 klást zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.