

Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou 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. Viktor Varga, 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). **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:

Waldenströmova makroglobulinémia (WM) je ojedinelým ochorením, patriacim medzi podtypy B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL). Tvorí približne 1-2 % počtu NHL. Lymfóm je zhubné nádorové ochorenie, ktoré vzniká malígnou transformáciou lymfocytov. Lymfocyty patria medzi špecifické druhy bielych krvných buniek, ktoré sú zodpovedné za protilátkovú imunitu. Podľa platnej klasifikácie nádorov hematopoetického a lymfoidného tkaniva Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization, WHO) z roku 2016 sa malígne lymfómy delia na Hodgkinov lymfóm (10%) a veľkú skupinu NHL (90 % všetkých malígnych lymfómov).

WM sa vyznačuje prítomnosťou vysokých hladín monoklonálneho imunoglobulínu typu M (IgM). WM je nevyliciteľnou chorobou, avšak s pomerne priaznivou prognózou, obvykle s indolentným (pomalým, postupným a často bezbolestným) priebehom, ktoré môže trvať rôzne dlho. Medián času do rozvoja symptómov u pacientov s asymptomatickou WM dosahuje 5–10 rokov. Pacienti, ktorí majú symptómy zvyčajne na začiatku ochorenia hlásia nešpecifické konštitučné symptómy, napr. únavu, chudnutie, horúčku alebo nočné potenie. Závažnejšie príznaky s narastajúcou progresiou môžu zahŕňať trombocytopéniu (znížene počtu krvných doštičiek), leukopéniu (zníženie počtu bielych krviniek) alebo kvôli zvyšujúcej sa koncentrácii IgM aj anémiu (zníženie počtu červených krviniek). Sekundárne môže dôjsť k periférnej neuropatii (poškodenie nervov) a k slizničným krvácami. WM je chorobou prevládajúcou u staršej populácie s mediánom veku v čase diagnózy 63-75 rokov, 5-ročným prežívaním približne 78 % a mediánom prežitia 7-10 rokov.

Držiteľ registrácie (DR) podal žiadosť o zaradenie lieku Brukinsa do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 31.07.2023, ktorú doplnil dňa 06.09.2023 a žiada o kategorizáciu balenia veľkosti 120 tabliet x 80 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) je určené pre dospelých pacientov s WM, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu. EMA¹ odporučila použitie lieku Brukinsa v predmetnej indikácii v krajinách Európskej únie v 09/2021.

Cieľ:

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 pacientov s WM, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu 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

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waldenströmová makroglobulinémia (WM) MKCH-10²: C88.0 MeSH³: Waldenstrom Macroglobulinemia <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s WM, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s WM, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu. <p>Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ZANU je inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) 2. generácie. BTK je signálnou molekulou dráh B-lymfocytárneho antigénového receptora (BCR) exprimovaného na B-lymfocytoch. ZANU má inhibíciu BTK znižovať proliferáciu, prenos, chemotaxiu a adhéziu B-lymfocytov. Odporúčaná dávka ZANU je 320 mg denne, ktorá sa môže užívať naraz (4 tablety) alebo 2x denne (2x2 tablety). <p>MeSH: zanubrutinib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib (IBR) je inhibítor BTK 1. generácie, patrí medzi antineoplastiká. IBR tvorí podobne ako ZANU kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity BTK. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov WM na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: ibrutinib</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) Odpoveď na liečbu <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL merané cez EQ-5D⁵ alebo iné alternatívne dotazníky. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>

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 EQ-5D – je štandardizovaný prostriedok merania kvality života, vo forme dotazníka, vytvorený EuroQol Group.

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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁶-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, 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 [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

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.