Protokol hodnotenia č. 59/2024

Liečivo selumetinib (Koselugo) na liečbu detských pacientov s neurofibromatózou 1. typu, ktorí majú neoperovateľný plexiformný neurofibróm

projektový protokol 59/2024

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Čísla žiadostí: 31153, 31157; ATC skupina: L01EE04; ŠÚKL kódy: 8008D, 8009D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 25.05.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Nina Královič

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Autori: Mgr. Lucia Červeňová

* 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 selumetinib (Koselugo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 16.01.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 17.01.2024), t.j. termín 25.05.2024. 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 Koselugo aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Koselugo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Koselugo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do** 25.05.2024 (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/31157.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Koselugo. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrujúceho 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

Neurofibromatóza 1. typu (NF1) je zriedkavé multisystémové genetické ochorenie, ktoré primárne postihuje kožu a nervový systém. Typickým prejavom sú škvrny vzhľadu kávy - café-au-lait, kožné neurofibrómy, neurofibrómy rastúce okolo nervov a ich spletí (tzv. plexiformné neurofibrómy), nádory optického nervu, Lischove uzlíky na dúhovke, nezhubné nádory a neurologické komplikácie. NF1 môže sprevádzať aj vysoký krvný tlak, nádory centrálneho nervového systému, skorý alebo neskorý nástup puberty, abnormality kostí, poruchy rastu, skolióza, kognitívny deficit a ťažkosti s učením, srdcovocievne ochorenia alebo abnormálne zväčšenie hlavy.

NF1 je nevyliečiteľné ochorenie, ktoré skracuje dobu života o približne 15 rokov. Prognóza a stupeň závažnosti však závisí od konkrétnych príznakov ochorenia, ktoré môžu byť medzi pacientami značne odlišné. Ochorenie sa zvyčajne začína prejavovať už v prvom roku života a množstvo prejavov do dospelosti narastá. Približne polovica prípadov je diagnostikovaných v prvom roku života, skoro všetky prípady sú diagnostikované do ôsmeho roku života a zvyšné sú diagnostikované do dvadsiateho roku života.

Plexiformné neurofibrómy (PN) sú nezhubné nádory a predstavujú hlavnú príčinu chorobnosti a v prípade prejavu niektorých príznakov aj úmrtnosti u pacientov s NF1. Môžu totiž spôsobovať stlačenie dýchacích ciest alebo miechy, alebo sa zmeniť na zhubné nádory. V súčasnosti je jedinou dostupnou liečbou PN ich chirurgické odstránenie. Pre mnohých pacientov však operácia nie je možná kvôli ohrozeniu života, pretože väčšina PN nie je vhodná na úplnú resekciu z dôvodu zapuzdrenia alebo tesnej blízkosti životne dôležitých štruktúr.

Držiteľ registrácie 16.1.2023 dodal kompletnú žiadosť o úhradu lieku selumetinib (liek Koselugo) pre balenia 60x25 mg a 60x10 mg (tvrdé kapsuly) na liečbu detských pacientov vo veku od 3 rokov s neurofibromatózou 1. typu na liečbu symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov s ďalšími podmienkami viď Tabuľka 1. EMA[1] odporučila použitie lieku Koselugo v predmetnej indikácii v 07/2018.

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 selumetinib (liek Koselugo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v pacientskej populácii pediatrických pacientov s neurofibromatózou 1. typu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo selumetinib (liek Koselugo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva selumetinib (liek Koselugo)?

[1] EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. **P**opulation)	**Diagnóza:** • Neurofibromatóza (benígna) • MKCH–10[2]: Q85.0 **Populácia podľa EMA:** • Pediatrickí pacienti vo veku od 3 rokov s neurofibromatózou 1. typu (NF1), na liečbu symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN). **Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Pacienti vo veku od 3 do 18 rokov so stabilnou i progresívnou neurofibromatózou 1. typu, ktorí majú neoperovateľný plexiformný neurofibróm. U pacientov so stabilným ochorením je terapia ukončená, pokiaľ nedosiahnu aspoň čiastočnú odpoveď na liečbu definovanú ako stabilizácia tumoru do 2 rokov od začatia terapie. Liečba je u všetkých pacientov hradená do progresie ochorenia, ktorá je definovaná ako zväčšenie neurofibrómu o aspoň 20 %. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neurológ). MeSH[3]: Neurofibromatosis 1
Intervencia (z angl. **I**ntervention)	**Selumetinib (SEL)** • je selektívny inhibítor, ktorý blokuje kinázy 1 a 2 mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK 1/2), ktoré sa podieľajú na stimulácii rastu buniek. SEL má znižovať proliferáciu nádorových buniek. Odporúčaná dávka SEL je 25 mg/m^2 plochy povrchu tela užívaná perorálne vo forme tvrdej kapsuly dvakrát denne (približne každých 12 hodín). MeSH: selumetinib, AZD 6244
Komparátor (z angl. **C**ontrol)	**BSC** – najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care) • V súčasnosti neexistuje žiadna liečba neoperovateľných PN. Primárnym cieľom BSC je symptomatická liečba zahŕňajúca manažment prejavov ochorenia, spôsobených umiestnením a veľkosťou PN. Zahŕňa manažment bolesti (podľa držiteľa registrácie (DR) pomocou liečiv pregabalín a gabapentín), fyzioterapiu, psychologickú podporu a niekedy aj potrebu tracheostómie. • Pregabalín je indikovaný na liečbu periférnej a centrálnej neuropatickej bolesti u dospelých pacientov, v prípade zlyhania liečby analgetikami. Odporúčané dávkovanie je 150-600 mg/deň. DR predpokladá dávkovanie 300 mg/deň u 26 % pacientov. • Gabapentín je indikovaný na liečbu periférnej neuropatickej bolesti. Odporúčané dávkovanie u dospelých je 900-3600 mg/deň. DR predpokladá dávkovanie 1800 mg/deň u 26 % pacientov. Aktuálnosť uvedených režimov bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	
Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

[2] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Vrodené chyby, deformity a chromozómové anomálie (Q00-Q99).

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

	Morbidita • **PFS** (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • **cPR** (z angl. confirmed partial response; dosiahnutie potvrdenej čiastočnej odpovede) • **Hodnotenie funkčnosti** **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D[4] a dotazníky špecifické pre ochorenie • **Miera bolesti** Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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 Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu[5]

[4] EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

[5] Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL[6]).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC[7], IQWiG[8], CADTH[9], HAS[10], ZIN[11]).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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 pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

[6] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

[7] SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

[8] IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

[9] CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

[10] HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

[11] ZIN z hol. Zorginstitut 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.