

Liečivo ruxolitínib (Jakavi) na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 31304, 31305, 31306; ATC skupina: L01EJ01; ŠÚKL kód: 8513A, 8516A, 8519A).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 29.04.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

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

Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD.; BSc. Viktória Doanová

* 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 ruxolitínib (Jakavi) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 21.12.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 22.12.2023), t.j. termín 29.04.2024. 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 neplnú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Jakavi aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Jakavi je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Jakavi zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 29.04.2024** (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/31304>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcim hodnotení** lieku Jakavi. 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

Polycytémia vera (označovaná aj ako pravá polycytémia; PV) je ochorenie, patriace medzi myeloproliferatívne neoplázie (MPN). MPN sú vo všeobecnosti ochorenia krvi, pri ktorých sa krvné bunky nadmerne množia v kostnej dreni, čo následne vedie k ich zvýšenej hladine v krvnom obeh.

Na rozdiel od iných MPN sa PV vyznačuje zvýšenou hladinou červených krviniek spolu so zvýšenou hladinou bielych krviniek a krvných doštičiek približne u 40 % pacientov. Pacienti s PV majú preto vysoké riziko cievnych komplikácií, vrátane krvných zrazenín a vysokého počtu bielych krviniek, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu ich života a celkové prežitie. Okrem problémov so zrážanlivosťou krvi majú pacienti aj tendenciu ku krvácaniu a transformácii ochorenia do myelofibrózy alebo akútnej myeloblastovej leukémie. Pacienti taktiež trpia sprievodnými komplikáciami ako je svrbenie (pruritus), únava, nočné potenie a zväčšená slezina (splenomegália). Ochorenie postihuje prevažne starších pacientov vo veku 60 – 65 rokov, prevalencia ochorenia je približne 30 pacientov na 100 000 obyvateľov. V porovnaní s bežnou populáciou je prežívanie pacientov s PV skrátené (s mediánom celkového prežitia u liečených pacientov približne 13 rokov od diagnostiky ochorenia). Súčasná liečba sa primárne zameriava na odvrátenie kardiovaskulárnych komplikácií, najmä krvných zrazenín, keďže práve tie bývajú hlavnou príčinou úmrtí, ktorým sa dá predísť.

Držiteľ registrácie požiadal 21.12.2023 o úhradu lieku Jakavi (liečivo ruxolitinib) pre 3 druhy balenia - 56x5 mg, 56x15 mg a 56x20 mg (všetky vo forme tabliet na perorálne podanie), na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu (viď Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Jakavi v predmetnej indikácii v 01/2015.

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 ruxolitinib (liek Jakavi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo ruxolitinib (liek Jakavi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ruxolitinib (liek Jakavi)?

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"> • Polycytémia vera • MKCH-10²: D45 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu, • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne, • Preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ), ONK (onkológ). <p>MeSH³: Polycythemia Vera</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Ruxolitínib (RUXO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RUXO blokuje skupinu enzýmov nazývaných Janus kinázy 2 (JAK2), ktoré zabezpečujú normálnu produkciu a rast krvných buniek. Z dôvodu, že pri PV je aktivita JAK2 zvýšená, inhibíciou RUXO znižuje hladinu krvných buniek v periférnej krvi. Odporúčaná začiatková dávka Jakavi pri PV je 10 mg podávaná perorálne (p.o.) dvakrát denne. <p>MeSH: Ruxolitínib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Peginterferón alfa-2a (PEG-IFN2a)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEG-IFN2a je cytokín, ktorý sa vyznačuje svojimi antivírusovými, antiproliferatívnymi a imunomodulačnými aktivitami. V indikácii PV je v klinickej praxi PEG-IFN2a používaný off-label. DR predpokladá dávkovanie 180 mg 1x týždenne. <p>Anagrelid (ANA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANA je inhibítor fosfodiesterázy III cyklického AMP a spôsobuje od dávky závislý a selektívny pokles počtu trombocytov. V indikácii PV je v klinickej praxi ANA používaný off-label. DR predpokladá podávanie 2 mg 1x denne. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov vysokorizikového nmCRPC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Interferon-alpha, Anagrelide</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • EFS (z angl. event-free survival; prežívanie bez udalosti) • CR (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej remisie)

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

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

	<p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <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	<p>Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie</p>
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁵</p>

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).
- Klinické postupy vypracované 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).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- 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 [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. 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 klásať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.