

Liečivo fedratinib (Inrebic) na liečbu splenomegálie a symptómov súvisiacich s ochorením u dospelých pacientov s myelofibrózou

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35245; ATC skupina: L01EJ02; ŠÚKL kód: 6938D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.03.2025*

Autori: Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.; Mgr. Marek Juračka; Mgr. Ivan Piovarči, PhD.; Mgr. Nina Královič, PhD.; Daniel Kozák, M.Sc.

* 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 fedratinib (Inrebic) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň podania, t.j. 29.10.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.10.2024), t.j. termín 08.03.2025. 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 Inrebic aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Inrebic je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Inrebic zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.03.2025** (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/35245>.

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

Myelofibróza (MF) je zriedkavé nádorové ochorenie kostnej drene, ktoré patrí do skupiny tzv. myeloproliferatívnych nádorových ochorení (MPN). MF je charakteristická abnormálnym množením krvotvorných kmeňových buniek spojeným s tvrdnutím (fibrózou) kostnej drene a stratou schopnosti tvoriť krvné bunky. MF sa môže vyvinúť ako samostatné ochorenie (primárna MF) alebo sekundárne z iných MPN ako je polycytémia vera a esenciálna trombocytémia.

Klinicky sa MF prejavuje okrem iného ako ťažká chudokrvnosť, strata telesnej hmotnosti a bolesť kostí. Uvoľňovanie zhubných kmeňových buniek do krvného obehu pri MF môže spôsobiť rozšírenie krvotvorby do iných orgánov, ako je napríklad slezina alebo pečeň, čo spôsobuje ich zväčšenie. Zväčšenie orgánov je spojené s bolesťou a s komplikáciami ako sú zvýšenie krvného tlaku v portálnej žile alebo v pľúcnych tepnách či útlak miechy. Najčastejšou príčinou úmrtí pacientov s MF je progresia ochorenia do akútnej myeloidnej leukémie (20 % prípadov). Úmrtia pacientov s MF nastávajú aj následkom komplikácií súvisiacich s príznakmi ochorenia.

Jediným kuratívnym spôsobom liečby MF je v súčasnosti transplantácia krvotvorných kmeňových buniek, ktorá je však spojená s vysokým rizikom a je preto vhodná len pre časť pacientov s MF. Liečba pacientov sa preto zameriava na potlačenie príznakov, predovšetkým chudokrvnosti a zväčšenia sleziny.

Držiteľ registrácie požiadal 29.10.2024 o úhradu lieku Inrebic (liečivo fedratinib) pre balenie 120 x 100 mg (tvrdé kapsuly) na liečbu splenomegálie a symptómov súvisiacich s ochorením u dospelých pacientov s MF s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Inrebic v predmetnej indikácii v 12/2020.

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 fedratinib (liek Inrebic) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých s myelofibrózou, ktorí sa liečili ruxolitínibom na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo fedratinib (liek Inrebic) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva fedratinib (liek Inrebic)?

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"> • Myelofibróza • Splenomegália pri myelofibróze • Iné špecifikované zhubné nádory lymfatického, hematopoetického a príbuzného tkaniva; Chronická myeloproliferatívna choroba; Osteomyelofibróza • MKCH-10²: C96.7; D47.1; D47.4 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so splenomegáliou alebo symptómami súvisiacimi s primárnou myelofibrózou, myelofibrózou po polycytémii vera alebo s myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii, ktorí sa doposiaľ neliečili inhibítorom Janusovej kinázy (JAK) alebo sa liečili ruxolitinibom. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s primárnou myelofibrózou, myelofibrózou po polycytémii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii, ktorí sa liečili ruxolitinibom. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM, ONK (hematológ, onkológ). <p>MeSH³: Myeloproliferative Disorders, Primary Myelofibrosis, Splenomegaly, Signs and Symptoms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Fedratinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fedratinib je kompetitívny selektívny inhibítor Janusovej kinázy (JAK) 2 a tyrozín kinázy FLT3. JAK2 sa podieľa na tvorbe a raste krvných buniek. V prípade myelofibrózy dochádza k priveľkej aktivite enzýmov JAK, čo vedie k abnormálnej tvorbe krvných buniek. Tieto krvné bunky migrujú do orgánov vrátane sleziny a spôsobujú ich zväčšenie. FED tým, že zablokuje enzým JAK2, má obmedzovať abnormálnu tvorbu krvných buniek a zmierňovať tak príznaky ochorenia. • Fedratinib sa podáva vo forme tvrdých kapsúl obsahujúcich 100 mg liečiva perorálne. Odporúčaná dávka je 400 mg raz denne. Liečba môže pokračovať dovtedy, kým majú pacienti z liečby klinický prínos. <p>MeSH: fedratinib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Najlepšia dostupná liečba (BAT, z angl. best available therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skupina liečiv, ktoré sa používajú na paliatívnu liečbu splenomegálie a príznakov spojených s MF po liečbe ruxolitinibom. • V klinickej praxi na Slovensku pozostáva z liečiv hydroxyurea, anagrelid, prednizón a cytarabín s individuálnym dávkovaním. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov splenomegálie a príznakov MF na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Palliative Care, Hydroxyurea, Anagrelide, Prednisone, Cytarabine</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</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.

Klinická účinnosť	<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"> • SVR (z angl. spleen volume response; odpoveď podľa objemu sleziny) • TSS(z angl. total symptom score; celkové skóre symptómov) <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	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

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.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵ a odporúčania NCCN⁶.
- 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 (NICE⁷, SÚKL⁸).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³).
- 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.

⁵ ESMO z angl. European Society for Medical Oncology

⁶ NCCN z angl. National Comprehensive Cancer Network

⁷ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁸ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ 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.