

## Liečivo ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou

### projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účel zmeny indikačného obmedzenia

(Číslo žiadosti: 27156, 27157; ATC skupina: L01EL01; ŠÚKL kód: 1534D, 8453C).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 16.04.2023\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** MUDr. Matej Palenčár

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

**Autori:** Mgr. Marek Juračka

\* 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 ibrutinib (Imbruvica) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.12.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.12.2022), t.j. termín 16.04.2023.

#### Upozornenie pre pacienta!

Liečba liekom Imbruvica v kombinácii s venetoklaxom (liek Venclxyto) aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaná. Táto kombinácia je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Imbruvica zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **16.04.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku v tejto kombinácii vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27156>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení zmeny indikačného obmedzenia** lieku Imbruvica. 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 chronické onkologické ochorenie charakterizované progresívnou akumuláciou (nahromadením) nefunkčných bielych krviniek v krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine. CLL je najčastejšou leukémiou u dospelých v Európe a Severnej Amerike, tvorí 25-30% leukémií. Najčastejšie je CLL diagnostikovaná u pacientov vo vyššom veku (medián 70 rokov). Pri prognóze ochorenia majú významný vplyv genetické a chromozomálne abnormality.

Viac ako 40% pacientov nemá príznaky a CLL sa zistí náhodne alebo počas vyšetrenia pacienta. Väčšina CLL pacientov má zväčšené lymfatické uzliny (lymfadenopatia). Prirodzený priebeh CLL je veľmi premenlivý, medián prežívania je približne 10 rokov. U časti pacientov je pozorované rýchle zhoršenie stavu a zomierajú do 2-3 rokov po komplikáciách. Niektorí pacienti sú však v štádiu stabilného ochorenia mnoho rokov so žiadnym alebo minimálnym prejavom ochorenia. Následne ochorenie po čase prejde do progresívneho štádia. V terminálnej fáze majú pacienti zlý výkonnostný stav s opakovanou potrebou hospitalizácie, prítomné sú komplikácie. Najčastejšou príčinou smrti sú závažné systémové infekcie (napr. pneumónia), krvácanie a závažná strata hmotnosti (kachexia). Pacienti s aktívnym ochorením a v neskorších štádiách ochorenia sú liečení farmakologickou liečbou za účelom spomalenie progresie ochorenia a navodenia remisie (vymiznutie príznakov ochorenia). V 1. línii sú dostupné viaceré možnosti liečby, vrátane liečby ibrutinibom v monoterapii.

Kombinácia ibrutinibu (liek Imbruvica) s venetoklaxom (liek Venclyxto) je určená na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou CLL. EMA<sup>1</sup> odporučila rozšírenie indikácie lieku Imbruvica o túto kombináciu v júni 2022, čo následne potvrdila Európska komisia. Držiteľ registrácie podal žiadosť o žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Imbruvica 420 mg (a 280 mg) 30.11.2022, ktorej predmetom je pridanie tejto kombinácie do indikačného obmedzenia (IO) a zrušenie indikačných centier v IO.

### Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci zmeny indikačného obmedzenia.

### Výskumné otázky:

1. Je liečivo ibrutinib (liek Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s CLL účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Splní liečivo ibrutinib (liek Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ibrutinib (liek Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C91.1</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s doposiaľ neliečenou CLL.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s doposiaľ neliečenou CLL.</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciou je liečebná kombinácia ibrutinibu s venetoklaxom</li> <li>• <b>Ibrutinib (IBR)</b> je inhibítorom enzýmu Brutonova tyrozínkináza (BTK), ktorý podporuje prežívanie B-lymfocytov a ich migráciu do orgánov.</li> <li>• IBR sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 420 mg 1x denne</li> <li>• <b>Venetoklax (VEN)</b> inhibuje antiapoptický proteín nazývaný Bcl-2 nachádzajúci sa v malígnych leukemických bunkách, čím má spôsobovať ich smrť.</li> <li>• VEN podlieha na začiatku liečby titrácii dávky v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg. Podávanie je perorálne vo forme tabliet.</li> <li>• V kombinácii s VEN na liečbu CLL sa má IBR podávať najskôr v monoterapii počas 3 cyklov (1 cyklus = 28 dní), po ktorých nasleduje 12 cyklov podávania spolu s venetoklaxom.</li> <li>• DR žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia IBR o kombináciu s VEN u predtým neliečených pacientov (1. línia) a zrušenie indikačných centier uvedených v indikačnom obmedzení.</li> </ul> <p>MeSH: ibrutinib, venetoclax</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibrutinib (monoterapia)</b></li> <li>• <b>Režim FCR</b> – kombinácia liečiv fludarabín, cyklofosamid a rituximab</li> <li>• <b>Režim BR</b> – kombinácia bendamustínu s rituximabom</li> <li>• <b>Akalabrutinib (ABR)</b>, ktorý bol zaradený do ZKL na liečbu v monoterapii</li> <li>• <b>VEN + OBI</b> – kombinácia liečiv venetoklax a obinutuzumab, uvedená v ZKL od 02/2023</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov v 1. línii liečby CLL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: ibrutinib, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab, bendamustine hydrochloride, acalabrutinib, venetoclax, obinutuzumab</p>

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

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

Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (progression-free survival; prežívanie bez progresie)</li> <li>• <b>DFS</b> (disease free survival, prežívanie bez ochorenia)</li> <li>• <b>CR/CRi</b> (Complete response/Complete response with incomplete blood count recovery; miera kompletnej odpovede/kompletnej odpovede s neúplnou obnovou krvotvorby)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EORTC QLQ-C30<sup>4</sup>, FACIT-Fatigue<sup>5</sup> a EQ-5D-5L<sup>6</sup></li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce účinky stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
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>
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

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> FACIT-Fatigue = dotazník Funkčného zhodnotenia terapie chronického ochorenia – škála únavy (z angl. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; dotazník má 13 otázok)

<sup>6</sup> EQ-5D-5L = dotazník zdravia vypracovaný skupinou EuroQol; dotazník má 5 domén (5D), z ktorých každá má 5 úrovní (5L)

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO<sup>7</sup>, NCCN<sup>8</sup> a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Odborná literatúra a publikácie.
- 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<sup>9</sup>, SÚKL<sup>10</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>11</sup>, IQWiG<sup>12</sup>, CADTH<sup>13</sup>, HAS<sup>14</sup>, ZIN<sup>15</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu 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

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>7</sup> [EHA](#) z angl. European Hematology Association; ESMO z angl. European Society for Medical Oncology

<sup>8</sup> NCCN z angl. National Comprehensive Cancer Network

<sup>9</sup> [NICE](#) – National institute for Health and Care Excellence

<sup>10</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>11</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>12</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>13</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>14</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>15</sup> [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.