

Sofosbuvir a velpatasvir (EPCLUSA) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26495; ATC skupina: J05AP55; ŠÚKL kód: 0432C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.01.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Filip Tomek; 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. 7, 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 liečivá sofosbuvir a velpatasvir (EPCLUSA) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 31.08.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.09.2022), t.j. termín 08.01.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek EPCLUSA je aktuálne na Slovensku štandardne preplácaný na základe platného indikačného obmedzenia. Liek EPCLUSA je práve **v procese schvaľovania** v zmysle žiadosti o zmenu indikačného obmedzenia. **Hodnotenie** pre liek EPCLUSA zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.01.2023** 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/26495>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku EPCLUSA. 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 hepatitída C (z angl. Chronic hepatitis C, CHC) postihuje celosvetovo 58 miliónov ľudí. Najrizikovejšou skupinou v stredne a vysokoprijmových krajinách tvoria injekční užívatelia drog (PWID, persons who inject drugs). Úmrtia v dôsledku chronickej hepatitídy C tvorili celosvetovo v roku 2019 približne 0,5 % zo všetkých úmrtí. Na Slovensku má výskyt ochorenia klesajúci trend, najväčšiu skupinu novo diagnostikovaných tvoria PWID.

CHC je zápalové, zväčša asymptomatické, ochorenie pečene, spôsobené infekciou vírusom hepatitídy C (HCV). Pri neliečenej infekcii progreduje do fibrózy pečene a následne do cirhózy a hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Riziko rozvoja cirhózy je 15-30% po 20 rokoch a riziko HCC pre pacientov s cirhózou je 2-4% ročne. Okrem poškodenia pečene sa vyskytujú aj extrahepatálne manifestácie. Zvyšuje sa riziko kryoglobulinémie, glomerulonefritídy, tyroiditídy, Sjögrenovho syndrómu, inzulínovej rezistencie, diabetes melitus typu 2, rozvoja kognitívnej dysfunkcie, únavy a depresie. Miera 5-ročného prežívania pri kompenzovanej cirhóze je 91%, pri dekompenzovanej 50%. Pri HCC je miera 1-ročného prežívania 67%. Riziko vertikálneho prenosu HCV z matky na dieťa je 4 - 8%. Cieľom liečby je vyliečenie infekcie HCV s ohľadom na zabránenie hepatálnych a extrahepatálnych komplikácií a zabránenie ďalšieho šírenia infekcie.

Sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) je určený pacientom vo veku 3 rokov a starším na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C. EMA¹ schválila použitie lieku EPCLUSA v krajinách Európskej únie 6.7.2016 (marketing authorisation). Na Slovensku bol liek EPCLUSA, tbl flm 28x400mg/100mg zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov 1.3.2020. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zmenu indikačného obmedzenia 31.8.2022. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o úhradu lieku bez obmedzenia pre PWID a pre deti vo veku 3 roky a staršie.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii PWID a detí vo veku 3 rokov a starších účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiv sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA)?

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"> • Chronická hepatitída C • MKCH-10²: B18.2 • MeSH³: Hepatitis C, Chronic <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku 3 rokov a starší s chronickou hepatítidou C, bez ohľadu na genotyp vírusu hepatitídy C (HCV). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: (<u>podčiarknuté je zmena v porovnaní s aktuálne platným indikačným obmedzením</u>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba je indikovaná na liečbu chronickej infekcie HCV v dĺžke 12 týždňov u <u>detí vo veku troch rokov a starších</u> a dospelých: <ul style="list-style-type: none"> ○ a) pacientov s genotypom 1, 2 (vynechanie časti vety: „nevhodných na liečbu interferónom,“ z aktuálne platného znenia indikačného obmedzenia), 4, 5, 6 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy, ○ b) pacientov s genotypom 3 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy (okrem triedy C podľa Child-Pugha). • <u>Bez podmienky abstinencie u drogovu závislých</u> pacientov (vynechanie vety: „Podmienkou hradenej liečby u drogovu závislých pacientov je nevyhnutný dôkaz aspoň 1 ročnej abstinencie doloženej nálezom psychiatra a výsledkami toxikologického vyšetrenia (počas liečby v trojmesačných intervaloch).“ z aktuálne platného znenia indikačného obmedzenia) • K infektologickým pracoviskám na ktorých je možné indikovať hradenú liečbu sa pridáva „<u>9. Detské infekčné oddelenie Detskej fakultnej nemocnice Košice</u>“ • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie HEP, INF
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir je inhibítor RNA polymerázy NS5B vírusu HCV všetkých genotypov závislej od RNA, ktorá je nevyhnutná na replikáciu vírusu. Sofosbuvir je nukleotidový prodrug (prekurzor), ktorý podstupuje vnútrobunkový metabolizmus za vzniku farmakologicky aktívneho trifosfáturidínového analógu (GS-461203), ktorý sa môže inkorporovať do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a pôsobiť ako terminátor reťazca. GS-461203 (aktívny metabolit sofosbuviru) nie je inhibítorom polymeráz ľudskej DNA a RNA ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA. • Velpatasvir je inhibítor HCV cieleným na bielkovinu HCV NS5A, ktorá je nevyhnutná na replikáciu RNA aj zoskupovanie viriónov HCV. Štúdie in vitro selektívnej rezistencie a skríženej rezistencie naznačujú, že mechanizmus účinku velpatasviru je zacielený na NS5A. • Fixná kombinácia liečiv sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru (jedna tableta) denne. <p>MeSH: sofosbuvir-velpatasvir drug combination</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Infekčné a parazitárne choroby A00 - B99.](#)

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

Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> ● Standard of Care. Drogovo závislí, ktorí nepreukážu podmienku aspoň ročnej abstinencie nemajú v súčasnosti na Slovensku dostupnú hradenú liečbu CHC. Pacienti vo veku 3-18 rokov nemajú v súčasnosti na Slovensku dostupnú hradenú liečbu CHC. ● Peginterferón alfa in vitro vykazuje antivírusové a antiproliferatívne účinky, ktoré sú charakteristické pre interferón alfa-2a. <u>Iniciálna liečba:</u> Liek sa podáva prevažne v kombinácii s ribavirínom, v monoterapii len, ak je ribavirín kontraindikovaný. Na základe verejného zdravotného poistenia sa uhrádza dávka 180 µg jedenkrát týždenne (aj v monoterapii). Pri genotypu 1 liečba trvá 48 týždňov a pri ostatných genotypoch 24 týždňov. <u>Opakovaná liečba:</u> Po zlyhaní predchádzajúcej liečby interferónom alfa v monoterapii alebo kombinovanej liečby s ribavirínom; pri opakovanej liečbe je odporúčaná celková dĺžka liečby genotypu 1 72 týždňov, u všetkých ostatných genotypov 48 týždňov; u pacientov, ktorí nemajú v 12. týždni negatívne HCV-RNA (alebo menej ako 50 IU/ml) sa má liečba predčasne ukončiť. (Ribavirín nie je zaradený v zozname kategorizovaných liekov) Liek je podávaný subkutánne. Podmienkou hradenej liečby u drogovu závislých pacientov je preukázanie aspoň šesť mesiacov trvajúcej abstinencie doloženej psychiatrickým vyšetrením a potvrdenie o abstinencii v trojmesačných intervaloch. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov chronickej hepatitídy C u predmetnej populácie na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: peginterferon alfa-2a, Standard of Care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<ul style="list-style-type: none"> ● SVR12 trvalá virologická odpoveď 12 týždňov po skončení terapie ● Adherencia k terapii. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiadúce účinky 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) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie 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 EASL⁴ a WHO⁵
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (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, 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).
- 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

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

⁴ [EASL](#) z angl. European Association for the Study of the Liver.

⁵ [WHO](#) z angl. World Health Organization

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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.