

Kombinácia liečiv tixagevimab a cilgavimab (liek Evusheld) na pre-expozičnú profylaxiu ochorenia COVID-19 projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 26744; ATC skupina: J06BD03; ŠÚKL kód: 9995D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 14.2.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, M.Sc.

Tím projektu: Mgr. Nina Královič

* 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 kombináciu liečiv tixagevimab a cilgavimab (Evusheld) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 7.10.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 8.10.2022), t.j. termín 14.2.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Evusheld aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Evusheld je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Evusheld zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 14.2.2023** 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/26744>

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

Ochorenie COVID-19¹ spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2² postihuje najmä respiračný systém, pričom v ťažkých prípadoch vedie k pneumónii a môže spôsobiť smrť. V marci 2020 bola vyhlásená v súvislosti s ochorením celosvetová pandémia. K 20.11.2022 bolo celosvetovo potvrdených už 634 miliónov prípadov a 6,6 milióna úmrtí. Na Slovensku počet pozitívne testovaných osôb predstavuje 1,9-mil., pričom ochoreniu u nás podľahlo už vyše 20-tisíc ľudí.

Inkubačná doba ochorenia je niekoľko dní až dva týždne, pri variante omikron, ktorý je aktuálne globálne najrozšírenejší, len okolo troch dní. Infekcia COVID-19 môže vyvolať mierne príznaky podobné nádche ale aj závažnejší priebeh vyžadujúci hospitalizáciu a liečbu kyslíkom. Medzi najväznejšie komplikácie, ktoré môžu byť smrteľné, patrí ťažká pneumónia s ARDS (z angl. acute respiratory distress syndrome), tromboembolické udalosti, akútne srdcové poškodenie, septický šok, multiorgánové zlyhanie. Časť pacientov pociťuje symptómy aj viac ako 2 mesiace od nástupu ochorenia (tzv. long-covid). Najlepšiu ochranu pred nákazou a závažným priebehom ochorenia COVID-19 predstavuje očkovanie.

Kombinácia monoklonálnych protilátok tixagevimab a cilgavimab (liek Evusheld) je určená na preexpozíčnú profylaxiu ochorenia COVID-19 pre dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov s hmotnosťou ≥ 40 kg, ktorí nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie alebo je pre nich očkovanie proti ochoreniu COVID-19 nevhodné. EMA³ schválila použitie lieku Evusheld v krajinách Európskej únie v 03/2022 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Evusheld do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 7.10.2022 a žiada o kategorizáciu balenia pozostávajúceho z injekčnej liekovky tixagevimabu a injekčnej liekovky cilgavimabu, každá s obsahom 1 x 1,5 ml/150 mg.

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 kombinácia liečiv tixagevimab a cilgavimab (liek Evusheld) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v populácii pacientov, ktorí nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti COVID-19 alebo je pre nich nevhodné, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa kombinácia liečiv tixagevimab a cilgavimab (liek Evusheld) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady kombinácie liečiv tixagevimab a cilgavimab (liek Evusheld)?

¹ COVID-19 z angl. Coronavirus Disease 2019

² SARS-CoV-2 z angl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

³ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ochorenie COVID-19 vyvolané vírusom SARS-CoV-2 MKCH-10⁴: U07.1 – potvrdená infekcia COVID-19 MeSH⁵: COVID-19 / prevention and control <p>Populácia podľa EMA:</p> <p>Preexpozíčná profylaxia ochorenia COVID-19 pre dospelých a dospelievajúcich od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg.</p> <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <p>Dospelí a dospelievajúci vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg na pre-expozíčnú profylaxiu ochorenia COVID-19, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2 a:</p> <ul style="list-style-type: none"> nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19; alebo očkovanie proti ochoreniu COVID-19 je pre nich nevhodné.
Intervencia (z angl. I ntervention)	<ul style="list-style-type: none"> Tixagevimab a cilgavimab sú rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky IgG1κ, ktoré sú schopné sa viazať na spike proteín vírusu SARS-CoV-2 a blokovať jeho vstup do bunky. Jednorázová dávka predstavuje 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu, podaných za sebou ako dve samostatné intramuskulárne injekcie <p>MeSH: antibodies, monoclonal</p>
Komparátor (z angl. C ontrol)	<ul style="list-style-type: none"> Placebo
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> Výskyt symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 potvrdenej RT-PCR <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. S tudy 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>
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>

⁴ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [COVID-19 kódovanie](#)

⁵ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ERS⁶ a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu 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, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- 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)
- Vstupu 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.

⁶ [ERS](#) z angl. European Respiratory Society

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé

¹² [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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.