

## Ondexxya na liečbu život ohrozujúceho krvácajúceho stavu, alebo pri potrebe okamžitého neodkladného chirurgického výkonu u pacientov užívajúcich xabány.

### projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26743; ATC skupina: V03AB38; ŠÚKL kód: 1404D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 07.02.2023\*

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

**Tím projektu:** Bc. Adam Bačík

\* 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.

#### Upozornenie pre pacienta!

Liek Ondexxya aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Ondexxya je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Ondexxya zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 07.02.2022** na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://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/26743>.

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

U pacientov so sklonom k trombóze sa do procesu zrážania krvi zasahuje liekmi, ktoré obmedzujú zhlukovanie trombocytov - antitrombotikami a liekmi, ktoré bránia vzniku trombínu - antikoagulanciami. Dôvod, prečo je nutné zasahovať do procesu zrážania krvi je, že u rizikových pacientov častejšie vedie ku krvným zrazeninám. Dôsledkom môže byť nedokrvnenie postihnutého tkaniva alebo orgánu. Ak sa zrazenina vytvorí v tepne zásobujúcej srdce, dochádza k srdcovému infarktu, v prípade upchatia mozgovej tepny môže byť výsledkom cievna mozgová príhoda a rovnako sa zrazenina môže dostať až do pľúc, kde môže spôsobiť pľúcnu embóliu.

Medzi skupinu liekov antikoagulancií patria inhibítory faktora Xa (FXa), teda xabány (najpoužívanejšími sú rivaroxabán a apixabán). Použitie antikoagulantov je spojené so zvýšeným rizikom krvácania najmä v prípade úrazov, či chirurgických zákrokov, kedy komplikácie spojené s krvácaním môžu byť život ohrozujúce.

Andexanet alfa, je rekombinantný proteín, ktorý pôsobí ako antidotum pre priame perorálne inhibítory aktivovaných koagulačných faktorov X (apixabán a rivaroxabán) v krvi. DR požaduje hradenie tohto lieku pri život ohrozujúcom krvácaní alebo akútnej operácii.

EMA<sup>1</sup> podmienčne schválila použitie lieku Ondexxya v krajinách Európskej únie 26.04.2019 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku NUBEQA do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.9.2022 a žiada o kategorizáciu balenia 200 mg prášku na infúzny roztok, ktorý obsahuje 4 liekovky: plv ifo 4x200 mg (liek.inj.skl.) .

#### 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 liečivo Ondexxya (liek andexanet alfa) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii so život ohrozujúcim krvácaním alebo akútnej operácii na liekoch apixabán a rivaroxabán účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Splňa liečivo andexanet alfa (liek Ondexxya) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva andexanet alfa (liek Ondexxya)?

---

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

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C61.- D68.30 (Stav krvácanosti zapríčinený antikoagulanciami)</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Hemorrhage</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondexxya (andexanet alfa) bola podmienene autorizovaná v EMA v 04/2019 pre pacientov liečených s priamymi faktor Xa inhibítormi (apixabán alebo rivaroxabán) keď zvrátenie antikoagulácie je potrebné z dôvodu život ohrozujúceho alebo nekontrolovateľného krvácania.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b> Dospelí pacienti liečení priamym inhibítorm faktor Xa (FXa) (apixabán alebo rivaroxabán):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pri liečbe život ohrozujúceho krvácaného stavu spôsobeného antikoagulačným účinkom apixabánu alebo rivaroxabánu alebo</li> <li>• pri profylaxii život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania spôsobeného antikoagulačným účinkom apixabánu alebo rivaroxabánu pri potrebe okamžitého neodkladného chirurgického výkonu.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Andexanet alfa, je rekombinantný proteín, ktorý pôsobí ako antidotom pre priame perorálne inhibítory aktivovaných koagulačných faktorov X (apixabán a rivaroxabán) v krvi.</p> <p>Liek sa podáva ako bolus s následnou 2-hodinovou infúziou. Dávkovanie závisí na časovom odstupe od poslednej dávky. Pri rivaroxabáne alebo apixabáne (naposledy užitom &gt;8 hod pred reverziou) sa podáva bolus 400 mg s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min počas 15 minút s následnou 480 mg infúziou (4 mg/min). Pri rivaroxabáne alebo apixabáne (naposledy užitom &lt;8 hod pred reverziou alebo ak nie je známy čas posledného užitia) sa užíva bolus 800mg s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min a následne infúzia s 960 mg s cieľovou rýchlosťou 8mg/min. V prípade, ak bolo užitých menej ako 10 mg pri rivaroxabáne resp. menej ako 5 mg pri apixabáne a ešte neubehlo 8 hodín sa užíva nižšia z dávok.</p> <p>MeSH: PRT064445</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Octaplex a Beriplex</b></p> <p>Octaplex a Beriplex sú lieky vyrobené z ľudskej plazmy, ktoré patria do skupiny protrombínových komplexov a obsahujú ľudský vitamín K dependentné krvné koagulačné faktory II, VII, IX a X. Používajú sa primárne na liečbu a prevenciu krvácania spôsobeného antikoagulačnými liekmi</p> <p><b>Ľudská plazma</b></p> <p>FFP (fresh frozen plasma) je vytvorená z krvnej plazmy, ktorá obsahuje všetky koagulačné faktory, preto je možné v klinickej praxi pri absencii cieleného antidóta uvažovať o jej použití pri život-ohrozujúcom krvácaní aj na ovplyvnenie účinku apixabánu a rivaroxabánu.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov pri liečbe život ohrozujúceho krvácania v požadovanej indikácii na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</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.

	MeSH: factor IX, factor VII, factor X, prothrombin drug combination
<b>Ukazovatele (z angl. 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>● Percentuálna zmena aktivity proti faktoru Xa z východiskovej hodnoty (pred podaním andexanetu alebo placebo) na najnižšiu hodnotu (po podaní andexanet alebo placebo).</li> <li>● Homeostatická účinnosť</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>HRQoL</b> merané cez<sup>4</sup>EuroQol-5D Health Questionnaire (EQ-5D)</li> </ul> <p><b>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</b></p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● nežiadúce účinky stupňa 1 a 2</li> </ul>
<b>Dizajn štúdií (z angl. Study design)</b>	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne nerandomizované, otvorené, jednoramenné, nekontrolované štúdie</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne nerandomizované, otvorené, jednoramenné, nekontrolované štúdie</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</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-PR25 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prostaty (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer Module; dotazník má 25 otázok).

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA<sup>5</sup>-ESMO 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, SÚKL<sup>6</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>7</sup>, IQWiG<sup>8</sup>, CADTH<sup>9</sup>, HAS<sup>10</sup>, ZIN<sup>11</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstup 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.

---

<sup>5</sup> [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

<sup>6</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>8</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>9</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>10</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>11</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.