

Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu *neuromyelitis optica* a jej spektra ochorení (NMOSD) projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 28790; ATC skupina: L04AA25; ŠÚKL kód: 43567).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 15.10.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

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

Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD.

* 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 ekulizumab (Soliris) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.06.2023. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.06.2023), t.j. termín 15.10.2023. 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 Soliris aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Soliris je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Soliris zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 15.10.2023** (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/28790>.

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

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (NMOSD), resp. optická neuromyelitída je vzácne autoimunitné ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré postihuje optický nerv a miechu (menej často mozgový kmeň). Toto ochorenie postihuje vo veľkej väčšine ženy (približne 90 %) a špeciálne v Ázii.

Keďže ide o demyelinizačné ochorenie (ochorenie spôsobujúce poškodenie myelinového obalu neurónov), v minulosti sa často zamieňalo s roztrúsenou sklerózou (sclerosis multiplex, SM) avšak s objavom špecifických protilátok IgG ktoré sa viažu na proteín akvaporín-4 (AQP4) sa zistilo, že sa NMOSD vyznačuje výraznými rozdielmi v patogenéze a eventuálne aj liečbou. Pacienti, ktorí majú v krvi protilátky AQP4 mávajú v čase diagnostikovania ochorenia okolo 40 rokov. Charakteristické symptómy NMOSD zahŕňajú rýchlo po sebe nasledujúce tzv. akútne ataky optickej neuritídy (ON) alebo transverzálnej myelitídy (TM) s typickým opakujúcim sa priebehom. ON spôsobuje zápal optického nervu, väčšinou sa prejavuje rôznymi stupňami straty zraku a je takmer vždy spojená s bolesťou oka, ktorá sa zhoršuje každým pohybom. V dôsledku TM dochádza u pacientov k slabosti a strate citlivosti končatín a k problémom s močovým mechúrom. NMOSD má opakujúci sa priebeh až v ≥ 90 % prípadov. U niektorých pacientov sa vyskytuje ON aj TM súčasne, v iných sú klinické epizódy oddelené určitým časovým oneskorením. K relapsu dochádza počas 1. roka po počiatočnej udalosti u 60 % a do troch rokov u 90 % pacientov.

Liečivo ekulizumab je monoklonálna protilátka, ktorá zabraňuje vytvoreniu záverečného komplementu, má potláčať autoimunitnú reakciu tela a tým pádom aj ochorenie NMOSD. Liečivo je určené pre dospelých pacientov u ktorých sa v krvi nachádzali protilátky AQP4-IgG. EMA¹ schválila použitie lieku Soliris v krajinách Európskej únie 04.09.2019. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Soliris do slovenského Zoznamu kategorizovaných liekov 07.06.2023 a žiada o kategorizáciu balenia 300 mg sklenenej liekovky na intravenózne podanie.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo ekulizumab (liek Soliris) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v populácii dospelých pacientov s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4 účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa liečivo ekulizumab (liek Soliris) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ekulizumab (liek Soliris)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Populácia dospelých pacientov s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD • MKCH-10²: G36.0 • MeSH³: Neuromyelitis Optica, Devics syndrome, Aquaporin 4 Populácia podľa EMA⁴: • Populácia dospelých pacientov s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4 Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí pacienti s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4
Intervencia (z angl. Intervention)	• Ekulizumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa zameriava na komplementový proteín C5, bráni jeho štiepeniu a tým pádom vytváraniu komplexu terminálneho komplementu, ktorý sa štandardne zúčastňuje autoimunitnej reakcie organizmu. • Liek Soliris sa dávkuje: ◦ Prvé 4 týždne 900 mg (3 balenia) každý týždeň; ◦ Piaty týždeň 1200 mg (4 balenia); ◦ Nasleduje udržiavacia fáza každé dva týždne 1200 mg (4 balenia). MeSH: ecilizumab
Komparátor (z angl. Control)	• Orálne glukokortikoidy (predovšetkým metylprednizolón) je najčastejšie používaná forma imunoterapie s imunosupresívnym účinkom na bunkovú aj humorálnu imunitu • Azatioprín - používa samostatne alebo v kombinácii s inou imunosupresívnou liečbou (glukokortikoidy) na prevenciu odmietnutia po transplantácii orgánu a na liečbu rôznych autoimunitných ochorení Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov budú prehodené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: glucocorticoids, methylprednisolone, azathioprine
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (celkové prežívanie) Morbidita • Počet pacientov s relapsom počas trvania štúdie • ARR (Ročná miera relapsu) • Zmena v EDSS⁵ na konci štúdie Kvalita života • HRQoL merané prostredníctvom formulára EQ-5D-3L Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.

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.

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

⁵ EDSS – Kurtzkeho škála postihnutia (z angl. expanded disability status scale)

Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
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, sociálne, patientske 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 EHA⁶-ESMO a odporúčania UpToDate
- 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).
- 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 [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.