

Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu pacientov s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis 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. Jana Blahová, 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:

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné nervovo-svalové ochorenie charakterizované premenlivou slabosťou svalov pri pohybe, zahŕňajúcou očné, bulbárne, končatinové a/alebo dýchacie svaly. Dochádza k blokáde prenosu signálu z nervového zakončenia do svalu.

Generalizovaná forma MG postihuje všetky priečne pruhované svaly (ovládané vôľou). Je to bežnejší typ MG, ktorý postihuje 85% pacientov s ochorením. Refraktérna MG je charakteristická nedostatočnou odpoveďou na liečbu kortikosteroidmi a najmenej 2 ďalšími imunosupresívami (látky, ktoré potláčajú funkciu imunitného systému). Vo väčšine prípadov sú príznaky refraktérnej MG rovnaké ako príznaky nerefraktérnej MG - extrémna únava a problémy so svalmi hlavy, očí, úst, hrudníka, rúk a nôh. Pri refraktérnej MG však napriek liečbe nedochádza k zlepšeniu symptómov a v konečnom dôsledku môže dôjsť k zhoršeniu stavu. To môže viesť k vážnym problémom s jedením, dýchaním a spánkom a v neposlednom rade k opakovaným myastenickým krízam, kedy pacient nie je schopný prehĺtať ani si odkašľať, je nepokojný a má dýchavicu. Prognóza pacientov s MG sa medzi pacientami líši, vo všeobecnosti slabosť svalov prechádza od miernej až po ťažkú v priebehu týždňov alebo mesiacov, medzi ktorými sú obdobia silnejších prejavov a vymiznutia príznakov (remisie). Aj napriek tomu, že neexistuje žiadny liek na MG, väčšina ľudí má normálnu dĺžku života.

Liečivo ekulizumab (liek Soliris) je určené na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AChR). EMA¹ schválila použitie lieku Soliris v krajinách Európskej únie v 06/2020. Orphan dezignáciu v danej indikácii schválila v 07/2014. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Soliris do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 31.05.2023 a žiada o kategorizáciu balenia veľkosti 300 mg infúzny koncentrát, con inf 1x30 ml/300 mg (liek.inj.skl.), parenterálne podanie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu liečba dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru, ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu.

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 patientskej populácii pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru, ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu, 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: - Pacienti s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis - MKCH-10²: G70.0 - MeSH³: myasthenia gravis Populácia podľa EMA: - Dospelí pacienti na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis (gMG) s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AChR) Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: - Ekulizumab je hrađený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac.
Intervencia (z angl. Intervention)	Ekulizumab je monoklonálna protilátka, ktorá má inhibovať aktiváciu terminálneho komplementu. - Ekulizumab sa aplikuje intravenózne. Liečba je rozdelená na úvodnú, 4-týždňovú fázu, po ktorej nasleduje udržiavacia fáza, trvajúca až do ukončenia liečby (v úvodnej fáze sa aplikuje dávka 900 mg každý týždeň, počas udržiavacej fázy dávka 1200 mg každých 14 $\pm$ 2 dní) MeSH: eculizumab
Komparátor (z angl. Control)	Cyklofosfamid - imunosupresívny účinok Chronický intravenózný imunoglobulín (IVIg) – aplikácia znižuje tvorbu autoprotílátok Chronická plazmaferéza - odstraňovanie protílátok z krvi, ktoré blokujú nervosvalový prenos Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby nervového systému \(G00-G99\)](#).

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

	• MG-ADL (profil denných aktivít, z angl. Activities of Daily Living Profile, vyplňaný pacientom) • QMG (kvantitatívny skórovací systém, z angl. Quantitative MG Scoring System, vyplňaný lekárom) Kvalita života • HRQoL merané cez MG-QoL15⁴. Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
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

⁴ MG-QoL15 = dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri myasténii gravis

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁵-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, 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)
- 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.

⁵ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

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.