

Liečivo efgartigimod alfa (Vyvgart) na liečbu dospelých pacientov s generalizovanu myasténiou gravis projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 29028; ATC skupina: L04AA58; ŠÚKL kód: 1841E).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 10.12.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Ing. Kristína Královičová

Autori: Mgr. Katarína Colotková

* 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 e v zmysle § 3, ods. 2, efgartigimod alfa (Vyvgart) zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 02.08.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 03.08.2023), t.j. termín 10.12.2023. 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 Vyvgart aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Vyvgart je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Vyvgart zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 10.12.2023** (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/29028>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Vyvgart. 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 zriedkavé neuromuskulárne ochorenie, ktoré sa prejavuje ako svalová slabosť a unaviteľnosť. Týka sa svalov ovládaných vôľou. Ako prvé sú obvykle postihnuté okohybné svaly (tzv. okulárna forma). V priebehu dvoch rokov sa u asi 80% pacientov rozvinie generalizovaná forma (gMG) s postihnutím ďalších svalov (napr. tvárových, prehltacích, dýchacích, svalov krku alebo končatín). Najväčším stavom pri MG je tzv. myastenická kríza – veľmi výrazná slabosť, spojená s neschopnosťou prehltáť a dýchať, ktorá je život ohrozujúca.

Príčina MG je autoimunitná. Vzniká ako dôsledok poruchy prenosu signálu medzi nervovým zakončením a svalom. Signál je sprostredkovaný pomocou neurotransmiteru acetylcholínu (ACh) a jeho receptora (AChR). Pri MG telo produkuje autoprotiľátky, ktoré znižujú počet AChR, čo má za následok nedostatočný prenos signálu a svalovú slabosť.

MG postihuje ženy aj mužov a môže vzniknúť v každom veku, ale nástup ochorenia je výrazne častejší u žien do 40 rokov a u mužov po 60. roku.

Asi 90% pacientov reaguje na liečbu a dosiahne zlepšenie alebo remisiu. Používa sa symptomatická liečba inhibítormi acetylcholinesterázy (AChEI) a imunosupresívna liečba kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami a tymektómia. V akútnych prípadoch alebo pri nedostatočnej účinnosti týchto liečiv je k dispozícii liečba i.v. imunoglobulínom (IVIg) a plazmaferéza (PLEX).

Liečivo efgartigimod alfa (liek Vyvgart) je určené ako add-on terapia pre dospelých pacientov s gMG, ktorí majú ťažší priebeh ochorenia a nereagujú dostatočne na predchádzajúcu liečbu.

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Je liečivo efgartigimod alfa (liek Vyvgart) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých AChRAb-positívnych pacientov s gMG, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo efgartigimod alfa (liek Vyvgart) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva efgartigimod alfa (liek Vyvgart)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

| | |
|---|---|
| <p>Populácia (z angl. Population)</p> | <p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) • MKCH-10¹: G70.0 • MeSH²: Myasthenia gravis <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s gMG pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s gMG pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru, ktorých celkové skóre je MG-ADL ≥ 5, s $\geq 50\%$ celkového skóre v dôsledku iných ako očných symptómov, ktorí sú symptomatickí na liečbe inhibítormi AChE alebo kortikosteroidmi alebo nesteroidnými imunosupresívami alebo boli liečení záchrannou terapiou IVIg/PLEX v predchádzajúcich 12 mesiacoch. • Ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií: <ol style="list-style-type: none"> a) U pacienta nenastane ≥ 2-bodové zníženie celkového skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou, a to najmenej po dvoch po sebe nasledujúcich liečebných cykloch b) Dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchrannej terapie (IVIg, PLEX) v posledných 12 mesiacoch. • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin a v Univerzitnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. |
| <p>Intervencia (z angl. Intervention)</p> | <p>Efgartigimod alfa + štandardná starostlivosť (Standard of Care, SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod alfa je fragment ľudského imunoglobulínu G, ktorý zvyšuje odbúravanie protilátok proti acetylcholínovému receptoru <ul style="list-style-type: none"> ○ Efgartigimod alfa sa podáva infúzne v liečebných cykloch, 1x týždenne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov. • SoC (viď. nižšie) <p>MeSH: efgartigimod alfa, Standard of care</p> |

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Choroby nervového systému G0-G99

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

| | |
|---|--|
| Komparátor (z angl. Control) | <p>SoC pozostáva z kombinácií týchto liečiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pyridostigmín – inhibítor acetylcholínerázy, používa sa ako symptomatická liečba v prvej línii u všetkých pacientov • Prednizón - kortikosteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami • Azatioprín – nesteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami • Cyklosporín - nesteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami • Cyklofosfamid - nesteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami • IVIg (intravenózne ľudský imunoglobulín G) – IgG izolovaný z darcovskej plazmy, má širokospektrálny imunomodulačný účinok, podáva sa pri kríze alebo dlhodobo pri nedostatočnej účinnosti iných liečiv • PLEX (plazmaferéza) - odstránenie protilátok z plazmy, používa sa pri kríze alebo dlhodobo pri nedostatočnej účinnosti iných liečiv <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Standard of care, Pyridostigmine Bromide, Prednisone, Azathioprine, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Immunoglobulines intravenous, Plasmapheresis</p> |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes) | |
| Klinická účinnosť | <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové prežívanie <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • MG-ADL (MG- Activities of Daily Living – činnosti každodenného života) • QMG (Quantitative MG test – kvantitatívny test MG) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D-5L vizuálnu škálu. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p> |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti 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) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</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> <p>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).
- 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, SÚKL⁴)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁵, IQWiG⁶, CADTH⁷, HAS⁸, ZIN⁹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy 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 [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁵ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁶ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁷ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁸ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

⁹ [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.