

Liečivá nirmatrelvir a ritonavir (Paxlovid) na liečbu dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19 projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 28671; ATC skupina: J05AE30; ŠÚKL kód: 9547D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 11.11.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Ing. Kristína Královičová

Autori: Mgr. Ivan Piovarči, 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 liečivá nirmatrelvir a ritonavir (PAXLOVID) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 04.07.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 05.07.2023), t.j. termín 11.11.2023. 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 Paxlovid aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Počas pandémie ochorenia COVID-19 bol Paxlovid zabezpečený cez verejné obstarávanie a na časovo obmedzené obdobie, do minúty zásob, je hradený slovenským pacientom. Liek Paxlovid je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Paxlovid zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 11.11.2023** (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/28671>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Paxlovid. 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-19 spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2 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 najväčšie 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.

Nirmatrelvir je inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2. Jej inhibícia vedie k znemožneniu spracovaniu polyproteínových prekursorov, čím sa zabraňuje replikácii vírusu. Ritonavir inhibuje metabolizmus nirmatrelviru, čím zvyšuje jeho plazmatickú koncentráciu. Paxlovid je určený pre pacientov s miernym, alebo stredne ťažkým priebehom ochorenia, bez potreby liečby kyslíkom, s vysokým rizikom progresie k závažnému ochoreniu COVID-19. EMA schválila použitie lieku Paxlovid v krajinách Európskej únie podmienene v 01/2022 a následne úplne vo 02/2023 (full marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Paxlovid do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.06.2023 a žiada o kategorizáciu balenia pozostávajúceho z 30 (20 + 10) filmom obalených tabliet obsahujúcich nirmatrelvir (20 tabliet) a ritonavir (10 tabliet) s obsahom 150 mg, resp. 100 mg liečiva.

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Sú liečivá nirmatrelvir a ritonavir (liek Paxlovid) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19 účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňajú liečivá nirmatrelvir a ritonavir (liek Paxlovid) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiv nirmatrelvir a ritonavir (liek Paxlovid)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ochorenie COVID-19 vyvolané vírusom SARS-CoV-2 • MKCH-10¹: U07.1 – potvrdená infekcia COVID-19 • MeSH²: COVID-19* <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s ochorením COVID-19 bez potreby liečby kyslíkom s vysokým rizikom progresie k závažnému ochoreniu COVID-19. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti na liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19), ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a u ktorých je prítomné zvýšené riziko progresie k závažnému ochoreniu COVID-19. Pacienti vo zvýšenom riziku progresie ochorenia COVID-19 do závažného stavu musia mať aspoň jeden z uvedených rizikových faktorov: <ul style="list-style-type: none"> ○ vek ≥ 60 rokov, ○ obezita s BMI > 35, ○ renálne zlyhanie (CKD G3) ○ chronické ochorenie pečene (Child-Pugh trieda A - B), ○ chronické srdcovocievne ochorenie v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti, ○ arteriálna hypertenzia v štádiu pokročilých orgánových komplikácií, ○ chronické ochorenie pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti, ○ diabetes mellitus 1. alebo 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami, ○ ťažká forma Parkinsonovej choroby a iné neurologické ochorenia s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19, ○ závažná porucha imunity alebo riziko závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára. Medzi rizikové faktory z rôznych druhov klinicky významných porúch imunitných mechanizmov patria napr. Downov syndróm a obezita alebo iná vrodená chyba asociovaná s Downovým syndrómom, aktívna hematologická liečba a stav po orgánových transplantáciách, alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, zle kontrolovaná infekcia HIV alebo imunosupresívna liečba.
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), ktorá sa označuje aj ako 3C-podobná proteáza (3CLpro) alebo nsp5 proteáza. Inhibícia SARS-CoV-2Mpro vedie k tomu, že tento proteín nie je schopný spracovávať polyproteínové prekurzory, čím sa má zabraňovať replikácii vírusu. • Ritonavir je inhibítor proteázy, ktorý inhibuje metabolizmus nirmatrelviru sprostredkovaný CYP3A, čím zvyšuje plazmatické koncentrácie nirmatrelviru. • Paxlovid sa podáva každých 12 hodín 2 tabletky nirmavirtiru (300 mg) a tabletku ritonaviru (100 mg) po dobu 5 dní.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

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)

	MeSH: nirmavirtir, ritonavir
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> Najlepšia podporná liečba (BSC z angl. best supporting care) Placebo. MeSH: standard of care, placebos
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita <ul style="list-style-type: none"> Úmrtie z akejkoľvek príčiny Morbidita <ul style="list-style-type: none"> Počet hospitalizácií z dôvodu COVID-19 Čas do trvalého zmiernenia príznakov Čas do trvalého vyliečenia príznakov Trvanie hospitalizácie Počet pacientov na pľúcnej ventilácii Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> HRQoL merané cez dotazníky EQ-5D-5L, SF-36 a iné Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov: <ul style="list-style-type: none"> nežiaduce udalosti 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-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 EHA⁴-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, SÚKL⁵)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸, HAS⁹, ZIN¹⁰)
- 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 [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁶ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁷ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁸ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁰ [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.