

## Liečivo ravulizumab (Ultomiris) na liečbu dospelých a pediatrických pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou

### projektový protokol

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

(Číslo žiadosti: 34173; ATC skupina: L04AJ02 (L04AA43); ŠÚKL kód: 6228D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 14.09.2024\*

**Autori:** RNDr. Jana Blahová, PhD.; Mgr. Zuzana Katona, PhD.; Mgr. Marek Juračka; Lucia Grajcarová, M.Sc.

\* 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 ravulizumab (Ultomiris) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň doplnenia podania, t. j. 07.05.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.05.2024), t. j. termín 14.09.2024. 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 Ultomiris aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Ultomiris je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Ultomiris zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 14.09.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) 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/34173>

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

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) je zriedkavá získaná porucha. Ochorenie vzniká znížením množstva, resp. absenciou špecifických bielkovín na bunkových povrchoch krvotvorných kmeňových buniek a ich bunkových línií (tzv. GPI vrstva, z angl. glycosylphosphatidylinositol). GPI vrstva slúži na väzbu bielkovín, ktoré sú schopné stlmiť činnosť komplementu (súčasť imunitnej odpovede). Menšia GPI vrstva na červených krvinkách vedie k nekontrolovanej aktivácii komplementu, ktorý začne napádať červené krvinky, a tým dochádza k ich rozpadu, tzv. vnútrocievnej hemolýze.

Medzi príznaky PNH patrí hemoglobínúria (zvýšené množstvo hemoglobínu v moči), tvorba trombov (krvných zrazenín), znížená funkcia obličiek, bolesť brucha, zvýšený tlak v pľúcnych tepnách, bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, erektilná dysfunkcia u mužov, anémia (chudokrvnosť) alebo ťažká únava neprimeraná anémii. Život ohrozujúce komplikácie PNH zahŕňajú chronické ochorenie obličiek, vytvorenie krvnej zrazeniny v cievach a komplikácie s tým spojené. Aktuálne sa považuje PNH za nevyliciteľné ochorenie, bez aktívnej liečby (iba s podpornou liečbou príznakov ochorenia) zomrie do 5 – 10 rokov od diagnózy približne 20 – 35 % pacientov s PNH. Existujúca liečba sa zameriava na úpravu anémie, liečbu trombotických komplikácií a utlmenie aktivity komplementu, a tak zvýšenie kvality života a predĺženie života pacienta.

Držiteľ registrácie požiadal 07.05.2024 o úhradu lieku Ultomiris (liečivo ravulizumab) pre balenie 300 mg/3 ml infúzneho koncentrátu (con inf 1x3 ml/300 mg) na liečbu paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Ultomiris v predmetnej indikácii v 04/2019.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva Ultomiris (liek ravulizumab) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých a pediatrických pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo Ultomiris (liek ravulizumab) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva Ultomiris (liek ravulizumab)?

---

<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>• Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: D59.5</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultomiris je indikovaný dospelým pacientom a pediatickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou na liečbu PNH: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacientom s hemolýzou, s klinickým príznakom (klinickými príznakmi) poukazujúcim (poukazujúcimi) na vysokú aktivitu ochorenia;</li> <li>○ pacientom, ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Hradená liečba paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH) ravulizumabom je indikovaná dospelým pacientom a pediatickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg a viac <ul style="list-style-type: none"> <li>○ s hemolýzou, s jedným alebo viacerými klinickými príznakmi poukazujúcimi na vysokú aktivitu ochorenia alebo</li> <li>○ ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.</li> </ul> Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“</li> <li>• Navrhované preskripčné obmedzenie: hematológ (HEM).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Ravulizumab</b> je monoklonálna protilátka, ktorá má brániť bielkovinám komplementu, aby napádali červené krvinky, čím má zmierniť príznaky ochorenia. Liečivo ravulizumab sa podáva intravenóznou infúziou. Dávkovací režim je závislý od hmotnosti, veku pacienta a od toho, či ide o nasycovaciu alebo udržiavaciu dávku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pediatickej populácie <math>\geq 40</math> kg a u dospelých pacientov: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacientov <math>s \geq 40</math> až <math>&lt; 60</math> kg nasycovacia dávka 2 400 mg, udržiavacia dávka 3 000 mg každých 8 týždňov</li> <li>○ u pacientov <math>s \geq 60</math> až <math>&lt; 100</math> kg nasycovacia dávka 2 700 mg, udržiavacia dávka 3 300 mg každých 8 týždňov</li> <li>○ u pacientov <math>s \geq 100</math> kg nasycovacia dávka 3 000 mg, udržiavacia dávka 3 600 mg každých 8 týždňov</li> </ul> </li> <li>• u pediatickej populácie <math>\geq 10</math> kg až <math>&lt; 40</math> kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacientov <math>s \geq 10</math> až <math>&lt; 20</math> kg nasycovacia dávka 600 mg, udržiavacia dávka 600 mg každé 4 týždne</li> <li>○ u pacientov <math>s \geq 20</math> až <math>&lt; 30</math> kg nasycovacia dávka 900 mg, udržiavacia dávka 2 100 mg každých 8 týždňov</li> <li>○ u pacientov <math>s \geq 30</math> až <math>&lt; 40</math> kg nasycovacia dávka 1 200 mg, udržiavacia dávka 2 700 mg každých 8 týždňov</li> </ul> </li> </ul> <p>MeSH: ravulizumab</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov \(C00-D48\)](#).

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

Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p><b>Ekulizumab</b> je monoklonálna protilátka, ktorá má brániť bielkovinám komplementu, aby napádali červené krvinky, čím má zmierniť príznaky ochorenia. Ekulizumab sa aplikuje intravenózne. Liečba je rozdelená na úvodnú a udržiavaciu fázu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Úvodná fáza: 600 mg Solirisu počas prvých 4 týždňov</li> <li>• Udržiavacia fáza: 900 mg Solirisu počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg Solirisu každých 14 ± 2 dní.</li> </ul> <p><b>Najlepšia podporná terapia</b> (BSC, z angl. best supportive care) je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov PNH na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: eculizumab</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival, celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BTH</b> (z angl. breakthrough hemolysis, výskyt prelomovej hemolýzy)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
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, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>4</sup> **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Českou hematologickou spoločnosťou ČLS JEP.
- 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).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>, 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).
- 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.

---

<sup>5</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.