

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

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

**Číslo žiadosti:**

34173

**ATC skupina:**

L04AA43

**ŠÚKL kód:**

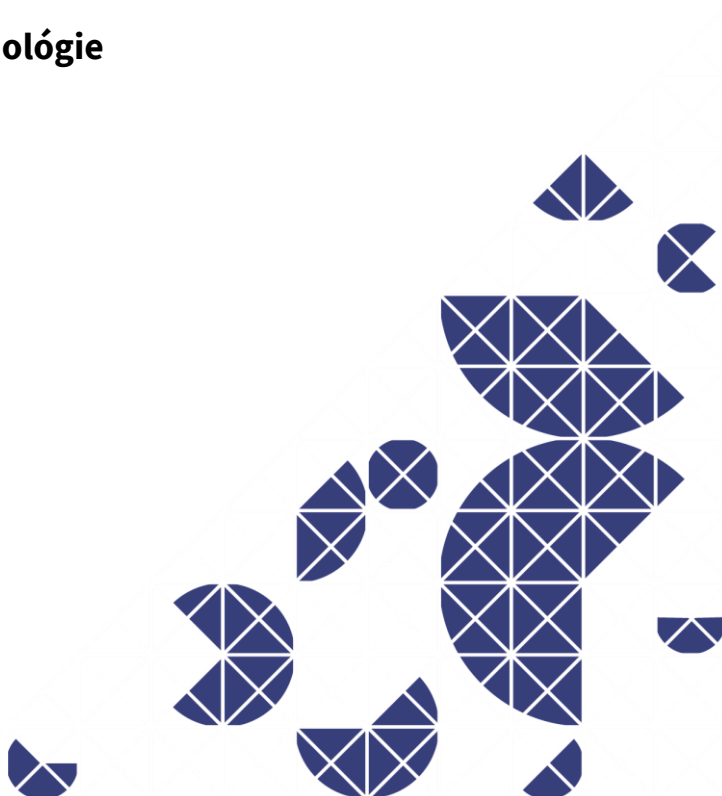
6228D

**Publikované dňa:**

19.09.2024

**Link:**

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 78

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	13
2.1. Výskumné podotázky .....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	18
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	19
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	20
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	20
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) .....	20
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	21
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	21
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	23
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti .....	23
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	24
4.3. Výsledky účinnosti .....	28
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	29
4.5. Výsledky bezpečnosti .....	30
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	33
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	37
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti .....	37
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	37
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	38
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	38
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	39
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet .....	39
6.2. Základný scenár predložený DR .....	39
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	39
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	40
7.1. Etická analýza .....	40
7.2. Organizačné aspekty .....	41
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	41
7.4. Právne aspekty .....	42
8. Zdroje .....	44
9. Apendix .....	46
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov .....	46
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	46
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	48
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	48
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	49

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
---	----

Tabuľka 2: Dávkovací režim ravulizumabu v závislosti od telesnej hmotnosti pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 40$ kg.....	19
Tabuľka 3: Dávkovací režim ravulizumabu v závislosti od telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 10$ kg až $< 40$ kg.....	20
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25
Tabuľka 5: Dávkovanie liečiv RAVU a EKU v štúdiách 301 a 302.....	25
Tabuľka 6: Základná charakteristika pacientov v štúdiách 301 a 302 .....	28
Tabuľka 7: Výsledky klinických štúdií 301 a 302 v ukazovateli morbidita - výskyt BTH .....	29
Tabuľka 8: Výsledky klinických štúdií 301 a 302 v ukazovateli kvalita života - dotazník EORTC QLQ-C30 .....	29

## Obrázky

Obrázok 1: Súčasný liečebný prístup k pacientom s PNH podľa Červenej knihy Českej hematologickej spoločnosti ČLS JEP .....	19
Obrázok 2: Dizajn štúdie 301 .....	26
Obrázok 3: Dizajn štúdie 302 .....	26
Obrázok 4: Výsledky bezpečnosti v štúdiu 301; reportované AE, ktoré sa vyskytli u aspoň 5 % pacientov v jednom z ramien.....	31
Obrázok 5: Výsledky bezpečnosti v štúdiu 302; reportované AE, ktoré sa vyskytli u aspoň 5 % pacientov v jednom z ramien.....	32

## Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
aHUS	atypický hemolyticko-uremický syndróm
BSC	najlepšia podporná starostlivosť, z angl. best supportive care
BTH	výskyt prelomovej hemolýzy, z angl. breakthrough hemolysis
CI	interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval
ČLS JEP	Česká lekárska spoločnosť Jana Evangelisty Purkyně
DR	držiteľ registrácie
EAG-NICE	Externá skupina hodnotiteľov v NICE v Anglicku, z angl. External Assessment Group – The National Institute for Health and Care Excellence
EKU	ekulizumab
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European medicines agency
EORTC QLQ-C30	z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EQ-5D	z angl. EuroQol Five Dimensions Questionnaire
EQ-5D-3L	z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level
EQ-5D-5L	z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EÚ	Európska únia
FAS	pacienti z celkovej analýzy, z angl. Full Analysis Set
gMG	generalizovaná myasténia gravis
GPI	glykozylofosfatidylinozitol, z angl. glycosylphosphatidylinositol
HEM	hematológ
HRQoL	kvalita života, z angl. Health-related quality of life
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. health technology assessment
CHMP-EMA	z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, Výbor EMA pre lieky na humánne použitie
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. incremental cost-utility ratio
ITT	populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. intention-to-treat

LDH	laktátdehydrogenáza
MAVE	vaskulárna závažná nežiaduca udalosť, z angl. major adverse vascular event
MDS	myelodysplastický syndróm
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. medical subject headings
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMOSD	spektrum ochorení neuromyelitis optica
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PICO	populácia-intervencia-komparátor-ukazovatele, z angl. Population-Intervention-Comparator-Outcome
PIG-A	gén kódujúci proteín podieľajúci sa na syntéze GPI kotvy, z angl. Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A
PNH	paroxyzmálna nočná hemoglobinúria
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. quality-adjusted life year
RAVU	ravulizumab
RBC	červené krvinky, z angl. red blood cells
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia
SCT	alogénna transplantácia krvotvorných buniek, z angl. stem cell transplantation
SD	smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ULN	horná hranica normy, z angl. upper limit of normal
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Ultomiris v indikácii liečba dospelých a pediatrických pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou. **Ultomiris nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nedokázal klinickú účinnosť voči jednému z komparátorov (najlepšia podporná liečba, BSC) v dostatočnej kvalite.**

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) je zriedkavá získaná porucha, ktorá sa prejavuje prítomnosťou hemoglobínu v moči, trombózami a anémiou. Ochorenie vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich očakávané prežívanie. Stabilizácia ochorenia by mohla viesť k návratu do bežného života s malými obmedzeniami. Štandardne hrazená liečba nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **RAVU** = ravulizumab
- Komparátormi sú režimy:
  - **BSC** = štandardná starostlivosť zameraná na klinické symptómy a komorbidity (z angl. best supportive care)
  - **EKU** = ekulizumab

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba RAVU nepreukázala prínos voči liečbe EKU u dospelých pacientov v štúdiách 301 a 302, štúdie preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU v ukazovateli morbidity. Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť RAVU a EKU na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú. Prínos voči BSC nebol preukázaný dostatočným klinickým dôkazom – nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči BSC z dôvodu nízkej validity dodaných štúdií v populácii dospelých pacientov. Prínos liečby RAVU voči BSC a EKU u pediatrických pacientov nebol dokázaný.**
- **V ukazovateli mortalita:**
  - U dospelých pacientov na odvodenie účinnosti v ukazovateli celkové prežívanie predložil DR štúdiu Kelly et al. Štúdiu Kelly et al. nepokladáme za dostatočnú na stanovenie účinnosti RAVU voči BSC a z toho dôvodu jej výsledky nereportujeme. V štúdiách 301 a 302 nebol sledovaný ukazovateľ celkové prežívanie.
  - U pediatrických pacientov držiteľ registrácie (DR) nepredložil žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával účinnosť RAVU voči BSC alebo EKU.
- **V ukazovateli morbidita:**
  - U dospelých pacientov
    - na odvodenie účinnosť RAVU voči BSC v ukazovateli spontánna remisia ochorenia predložil DR štúdiu Hillmen et al. Štúdiu Hillmen et al. a prípadové štúdie nepokladáme za dostatočné na stanovenie účinnosti RAVU voči BSC a z toho dôvodu ich výsledky nereportujeme.
    - na odvodenie účinnosť RAVU voči EKU v ukazovateli výskyt prelomovej hemolýzy (BTH, z angl. breakthrough hemolysis) predložil DR štúdie 301 a 302. Liečba RAVU nepreukázala štatisticky významnú zmenu v ukazovateli BTH oproti EKU ani v jednej štúdií. V štúdií 301 došlo k BTH u 4,0 % (smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation, SD 0,56 – 7,44) pacientov v ramene s RAVU a 10,7 % (SD 5,23 – 16,26) pacientov v ramene s EKU, čo predstavuje rozdiel -6,7 %, 95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI): -14,21 do 0,18 a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU. V štúdií 302 došlo k BTH u 0 % (SD 0 – 3,7) pacientov v ramene s RAVU a 5,1 % (SD 1,7 – 11,5) pacientov v ramene s EKU; čo predstavuje rozdiel 5,1 % (95 % CI: -8,9 do 19,0) a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU. DR vykonal aj testovanie

superiority, ktoré nepreukázalo superioritu RAVU voči EKU ani v jednej z uvedených štúdií.

- U pediatrických pacientov na odvodenie účinnosti RAVU v ukazovateli morbidita DR predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru.
- **V ukazovateli kvalita života:**
  - U dospelých pacientov na odvodenie účinnosti RAVU voči EKU v ukazovateli kvalita života predložil DR štúdie 301 a 302. Liečba RAVU nepreukázala štatisticky významnú zmenu v ukazovateli kvalita života oproti EKU ani v jednej štúdií. V štúdií 301 došlo k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 51,2 % pacientov v ramene s RAVU a 45,5 % pacientov v ramene s EKU. V štúdií 302 došlo k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 18,6 % pacientov v ramene s RAVU a 14,3 % pacientov v ramene s EKU.
  - DR nedodal žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával kvalitu života RAVU voči BSC.
  - U pediatrických pacientov na odvodenie účinnosti RAVU v ukazovateli kvalita života predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru.
- Celková tolerovateľnosť liečby RAVU a EKU bola podobná. K závažným nežiaducim udalostiam došlo v štúdií 301 u 8,8 % pacientov v ramene RAVU a u 7,4 % pacientov v ramene EKU, v štúdií 302 u 4,1 % pacientov v ramene RAVU a u 8,2 % pacientov v ramene EKU. DR nedodal žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával bezpečnosť RAVU voči BSC.
- **Nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči BSC z dôvodu nízkej validity dodaných štúdií** (Kelly et al. a Hillmen et al.) **v populácii dospelých pacientov. Z dôvodu absencie komparatívnych dôkazov nie je možné stanoviť prínos RAVU voči komparátorom u pediatrickej populácie.**

Dôvody, pre ktoré štúdiu Kelly et al. nepovažujeme za použiteľnú pre stanovenie prínosu RAVU:

- Štúdia Kelly et al. je observačná štúdia, ktorá sledovala pacientov na liečbe EKU. Štúdia zahŕňa historické rameno s BSC. Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko neobsahuje pacientov s RAVU.
- DR predpokladá rovnakú účinnosť RAVU a EKU v mortalite. Tento predpoklad nie je dostatočne podložený.
- Štúdia využíva historickú kontrolu s BSC, čo je spojené s rizikom, že pacienti v minulosti liečení mohli mať nižší štandard BSC, ako by mali pacienti dnes.

Dôvody, pre ktoré štúdiu Hillmen et al. nepovažujeme za použiteľnú pre stanovenie prínosu RAVU:

- Štúdia Hillmen et al. je observačná jednoramenná štúdia sledujúca pacientov na liečbe BSC. Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko neobsahuje pacientov s RAVU a nesleduje BTH.
- DR predpokladá rovnakú účinnosť BSC, EKU a RAVU v ukazovateli spontánna remisia ochorenia na základe prípadových štúdií s 2 pacientmi. Prípadové štúdie nezahŕňali dostatočný počet pacientov pre spoľahlivé vyhodnotenie účinnosti a výsledok nebol štatisticky spracovaný.
- Štúdia prebiehala v rokoch 1940 – 1970 v Anglicku, očakávame významné rozdiely medzi praxou v uvedenom období (ovplyvnenú vojnou a povojnovým obdobím) a súčasnou klinickou praxou na Slovensku.

U pediatrických pacientov nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči komparátorom kvôli nízkej validite dodanej štúdie a absencii komparatívnych dôkazov. DR v populácii pediatrických pacientov predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru. DR nepredložil nepriame porovnanie.

- Neistota v internej validite štúdií 301 a 302 vyplýva z otvoreného dizajnu štúdií a nezrelých klinických dát. Externú validitu štúdií pokladáme za akceptovateľnú. Neistota spočíva v chýbajúcom dôkaze o dlhodobom účinku liečby a možnom nadhodnotenom účinku RAVU voči EKU z dôvodu možného navýšenia dávky EKU pri nedostatočnej účinnosti liečby v klinickej praxi v porovnaní so štúdiou.

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- DR po výzve č. 1 doplnil model rozdeleného prežitia s účinnosťou odvodenou na základe klinických štúdií Kelly et al. a Hillmen et al. Obe štúdie nedosahujú dostatočnú validitu na porovnanie účinnosti voči komparátorom BSC a EKU u dospelých pacientov. Štúdie 301 a 302 v modeli doplnenom po výzve č. 1 neboli použité. DR nepredložil dostatočný klinický dôkaz pre prínos liečby RAVU voči komparátorom BSC a EKU u pediatrických pacientov. **DR nepreukázal efektívnosť liečiva RAVU voči všetkým relevantným komparátorom** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z.

V súlade s metodickou príručkou MZ SR, za relevantný komparátor považujeme aj EKU napriek tomu, že je hrađený iba vo výnimkovom režime v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z. Nakoľko nie je EKU

štandardne hradenou liečbou, **v tomto prípade RAVU by nahrádzalo aj liečbu BSC, voči ktorej DR nedokázal klinický prínos v dostatočnej kvalite. Z toho dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť skúmanej intervencie.**

#### **Dopad na rozpočet**

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Ultomiris, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	30.04.2024
<b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	07.05.2024
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	09.08.2024
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	17.07.2024 - 15.08.2024 (16.07.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 15.08.2024)
<b>Vydanie odporúčania</b>	19.09.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	105 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<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>1</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 pediatrickým 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 pediatrickým 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> </li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Navrhované preskripčné obmedzenie: hematológ (HEM).</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</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> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov \(C00-D48\)](#).

<sup>2</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> <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> <li>● u pediatrickej 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>
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 <math>14 \pm 2</math> 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>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>3</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných 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	<p>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</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>

<sup>3</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.

Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnotenie (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Českou hematologickou spoločnosťou České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>4</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

N/A

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>4</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

### 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 kláďť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

## 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 07.06.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 08.08.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (JB, ZK) a kontrolované vedúcim (MJ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE a EMA.

## 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [niho.sk](https://niho.sk) dňa 09.08.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli (09.08.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) a zástupcu Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti. Na základe ich odporúčaní sme oslovili odborníčku v oblasti liečby PNH, ktorá súhlasila so zapojením do hodnotenia.

Výzva pre patientske organizácie bola zverejnená na webe NIHO dňa 09.08.2024. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

## Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

### *Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

### *Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH; MKCH-10: D59.5) je zriedkavá získaná porucha. Ochorenie vzniká znížením množstva, resp. absenciou tzv. glykozylfosfatidylinozitolových (z angl. glycosylphosphatidylinositol, GPI) kotiev – špecifických proteínov na bunkových povrchoch hematopoetických kmeňových buniek a ich bunkových línií. Bunky bez GPI kotvy sa nazývajú PNH klony. Veľkosť PNH klonu je podiel buniek ovplyvnených PNH oproti normálnym bunkám v rámci celkovej bunkovej populácie. GPI slúži na väzbu niektorých proteínov s antigénnou štruktúrou (napr. CD55 antigén, ktorý inhibuje C3 zložku komplementu; CD59 antigén, ktorý inhibuje termálny komplex komplementu). Deficit inhibítorov komplementu na červených krvinkách vedie k jeho nekontrolovanej aktivácii, komplement začne napádať červené krvinky, a tým dochádza k ich rozpadu, tzv. intravaskulárnej (vnútrocievnej) hemolýze [1, 2, 3].

Takýto stav môže spôsobiť trombózu (hemoglobín z červených krviniek aktivuje koagulačný systém a vedie k tvorbe trombov), dysfunkciu orgánov a patologické zmeny v kostnej dreni. Podskupina pacientov s PNH má klinicky významnú aplastickú anémiu alebo myelodysplastický syndróm (MDS). Aplastická anémia aj myelodysplastický syndróm sú ochorenia spojené s poruchami krvotvorby [1, 2].

##### Rizikové faktory ochorenia

Nie sú známe žiadne rizikové faktory pre PNH. Toto ochorenie je spojené s mutáciou v géne kódujúcom proteín podieľajúci sa na syntéze GPI kotvy (z angl. Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A, *PIG-A*), avšak nie je dedičné [4]. Niektoré zdroje uvádzajú ako jediný známy rizikový faktor aplastickú anémiu, avšak v niektorých prípadoch sa aplastická anémia rozvinie aj u niektorých pacientov s PNH, čo naznačuje obojsmerný vzťah [5, 6].

##### Závažnosť a symptómy

Medzi príznaky PNH patrí hemoglobínúria (prítomnosť hemoglobínu v moči), trombóza, znížená funkcia obličiek, bolesť brucha, pľúcna hypertenzia, bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, erektilná dysfunkcia u mužov, anémia alebo ťažká únava neprimeraná anémii. Život ohrozujúce komplikácie PNH zahŕňajú chronické ochorenie obličiek, pľúcnu



hypertenziu, ako aj venózne alebo arteriálne tromboembolické príhody. Pri prirodzenom priebehu ochorenia bez aktívnej liečby (iba s podpornou, symptomatickou liečbou) zomrie do 5 – 10 rokov od diagnózy približne 20 – 35 % pacientov s PNH [7, 8].

Pediatrická populácia môže mať niektoré príznaky odlišné od dospeljej populácie. PNH spojená s poruchou kostnej drene sa vyskytuje častejšie u pediatickej populácie, zatiaľ čo klasická PNH je častejšia u dospelých. Pediatrickí pacienti majú väčšiu pravdepodobnosť menšieho počtu PNH klonov s nedostatkom GPI a závažnú cytopéniu. Majú zvyčajne nešpecifické príznaky súvisiace s poruchou kostnej drene, medzi ktoré patrí bledosť, únava a žltáčka. Pediatrickí a dospelí pacienti s PNH majú podobnú mieru hemolýzy [7].

## 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

### Klasifikácia PNH

PNH sa môže vyskytovať v 2 formách:

- Hemolytická forma – klasická forma s opakovanými atakmi hemolýzy a možnými trombotickými komplikáciami,
- Hypoplastická forma – forma s prevažujúcim zlyhaním kostnej drene, často sprevádzaná aplastickou anémiou alebo hypoplastickou formou MDS [2].

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa Červenej knihy Českej hematologickej spoločnosti ČLS JEP (2022) [2] pozostáva diagnostika ochorenia z viacerých krokov, pričom základnou úlohou v diagnostike PNH je detekcia patologického PNH klonu, zistenie stupňa hyperkoagulačného stavu a stupňa zlyhania kostnej drene. Základné diagnostické metódy sú:

- Z periférnej krvi:
  - Zistenie stupňa anémie, granulocytopenie a trombocytopenie, meranie počtu retikulocytov (pomocou určenia krvného obrazu, manuálneho diferenciálneho rozpočtu)
  - Vyšetrenie C3b zložky na povrchu erytrocytov (pomocou prietokovej cytometrie sa detegujú CD59- a CD55-negatívne bunky a stupeň defektu na červených krvinkách, granulocytoch a monocytoch)
  - Vyšetrenie voľného hemoglobínu a haptoglobínu v sére
  - Biochemické vyšetrenie (pečeňové testy, renálna funkcia, hladiny feritínu v sére, hladina kyseliny listovej)
  - Imunohematologické vyšetrenie (Coombov test, test na protilátky proti granulocytom a trombocytom)
  - Koagulačný test vrátane D diméru a vyšetrenie trombofilných mutácií
  - Hamov test
- Z moču a sedimentu:
  - Dôkaz hemoglobínúrie, resp. hemosiderinúrie (hnedé sfarbenie moču spôsobené prítomnosťou hemosiderínu)
- Sternálna punkcia
  - Morfológia – na posúdenie celularity drene a vylúčenie MDS
  - chromozomálne vyšetrenie – vylúčenie chromozomálnych aberácií (najmä typických pre MDS)
- Trepanobiopsia kostnej drene
  - Morfológia – na posúdenie celularity drene, vylúčenie MDS či infiltrácie malígnymi bunkami (z krvotvorných buniek alebo iných metastatických nádorov), posúdenie eventuálnej fibrózy drene
- Diferenciálna diagnostika (vylúčenie vrodených hemolytických anémií, anémie indukovanej toxínmi alebo liekmi, paroxyzmálnej chladovej hemoglobínúrie, mikroangiopatickej hemolytickej anémie a zriedkavej autoimunitnej hemolytickej anémie)

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinická odborníčka uvádza, že diagnóza sa potvrdzuje špeciálnym prietokovým cytometrickým vyšetrením periférnej krvi.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

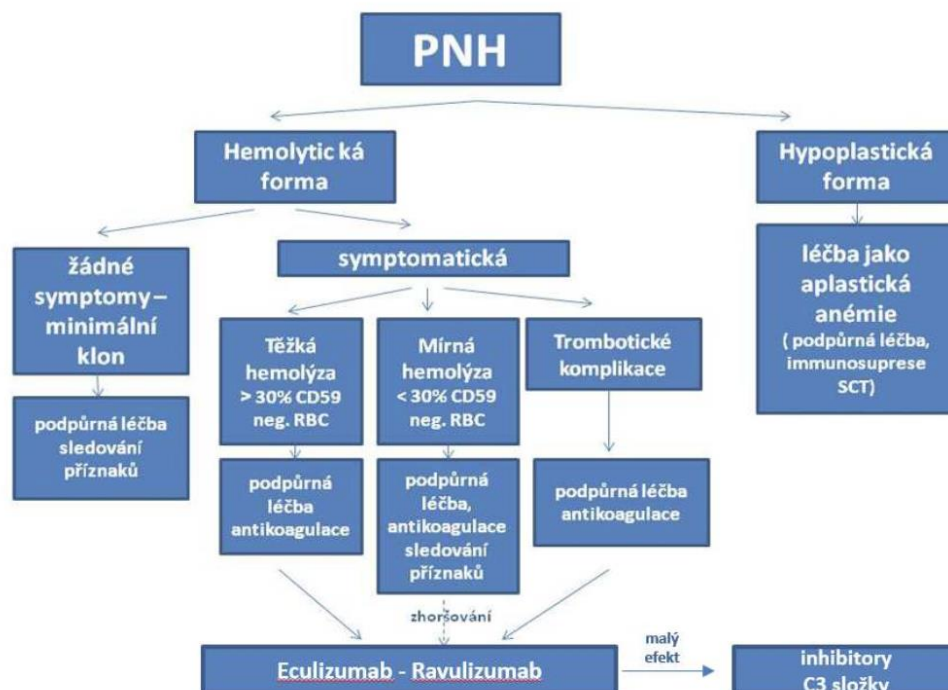
#### 3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa Červenej knihy Českej hematologickej spoločnosti ČLS JEP (2022) [2] pozostáva liečba hemolytickej formy PNH z nasledujúcich krokov:

- Korekcia anémie – transfúzne podávanie erytrocytov, ktoré sa podáva okrem korekcie anémie aj na supresiu patologického klonu s udržiavaním individuálnej hodnoty hemoglobínu
- Liečba trombotických komplikácií:
  - profylaktická liečba - indikovaná u pacientov s prekonanými trombotickými komplikáciami a u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre vznik trombózy; liečba je otázna u pacientov s väčším počtom PNH klonov; využívajú sa liečivá warfarín, nízkomolekulové heparíny
  - liečba trombózy – heparínom s následnou profylaktickou liečbou; trombotickou liečbou u rozsiahlej alebo život ohrozujúcej trombózy
- Liečba inhibítormi komplementu – u pacientov s opakovanými atakmi masívnej hemolýzy, s trombotickými komplikáciami, s transfúznou dependenciou a známkami chronickej renálnej insuficiencie, či algickým syndrómom v oblasti brucha; u pacientov s hypoplastickou formou MDS môže slúžiť ako liečba 2. línie v prípade zlyhania imunosupresívnej liečby v kombinácii s erytropoetínom; liečivá:
  - Eculizumab (EKU), ravulizumab (RAVU; inhibítory C5 zložky komplementu)
  - Pegcetakoplan (inhibítory C3 zložky komplementu) u pacientov, ktorí dostatočne nereagujú na liečbu EKU/RAVU (25 – 30 % pacientov)
- Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (z angl. stem cell transplantation, SCT) – transplantácia od darcu; je indikovaná u pacientov s PNH a:
  - s ťažkou pancytopéniou a zlyhaním kostnej drene smerom k aplastickej anémii
  - pri rozvoji MDS
  - so závažnou hemolýzou v 2. línii liečby u pacientov nereagujúcich na EKU
 Neodporúča sa u pacientov s prekonanou trombózou.
- Kombinovaná imunosupresia – alternatívna metóda liečby pri zlyhaní kostnej drene u pacientov, u ktorých nie je indikovaná SCT; antitymocytárny globulín+cyklosporín A+kortikosteroidy (nie je odporúčané dlhodobé užívanie kortikosteroidov)

Hypoplastická forma PNH sa lieči ako aplastická anémia (podporná liečba, imunosupresíva, SCT). Schéma liečebného postupu u pacientov s PNH je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Súčasný liečebný prístup k pacientom s PNH podľa Červenej knihy Českej hematologickej spoločnosti ČLS JEP



Zdroj: [2]

### 3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa vyjadrenia klinickej odborníčky nie je každý pacient s PNH indikovaný na liečbu. Liečba inhibítormi komplementu je indikovaná u pacientov, ktorí majú anémiu, je u nich vyžadované podávanie transfúzií, majú trombózu, renálne alebo pľúcne poškodenie a vysoký klon PNH buniek. Pre dané ochorenie neexistujú národné štandardné postupy.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

**Ravulizumab (RAVU)** je monoklonálna protilátka IgG2/4κ, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie. Napojením na bielkovinu komplementu C5 a jej blokovaním má RAVU zabrániť bielkovinám komplementu, aby napádali červené krvinky, a tak má zmierniť príznaky ochorenia. Liečivo RAVU sa podáva intravenóznou infúziou [3]. Dávkovací režim sa líši u pediatrickej populácie  $\geq 40$  kg,  $\geq 10$  kg až  $< 40$  kg a u dospelých pacientov nasledovne:

- Pediatrickí pacienti  $\geq 40$  kg a dospelí pacienti:  
Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po 2 týždňoch od podania sa začína podávanie udržiavacej dávky. Dávkovanie závisí od telesnej hmotnosti pacienta, pozri Tabuľka 2 [3].

Tabuľka 2: Dávkovací režim ravulizumabu v závislosti od telesnej hmotnosti pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg

Telesná hmotnosť [kg]	Nasycovacia dávka [mg]	Udržiavacia dávka [mg]	Interval dávok
$\geq 40$ až $< 60$	2 400	3 000	každých 8 týždňov
$\geq 60$ až $< 100$	2 700	3 300	každých 8 týždňov
$\geq 100$	3 000	3 600	každých 8 týždňov

Zdroj: [3]

- Pediatrickí pacienti  $\geq 10$  kg až  $< 40$  kg:  
Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po 2 týždňoch od podania sa začína podávanie udržiavacej dávky. Dávkovanie závisí od telesnej hmotnosti pacienta, pozri Tabuľka 3 [3].

Tabuľka 3: Dávkovací režim ravulizumabu v závislosti od telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 10$  kg až  $< 40$  kg

Telesná hmotnosť [kg]	Nasycovacia dávka [mg]	Udržiavacia dávka [mg]	Interval dávok
$\geq 10$ až $< 20$	600	600	každé 4 týždne
$\geq 20$ až $< 30$	900	2 100	každých 8 týždňov
$\geq 30$ až $< 40$	1 200	2 700	každých 8 týždňov

Zdroj: [3]

Podľa SPC musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred podaním RAVU, pokiaľ riziko oneskorenia liečby RAVU neprevyšuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť RAVU v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii tetravalentnou vakcínou, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Ultomiris v indikácii PNH odporučil v 04/2019 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Liek Ultomiris bol registrovaný na európskej úrovni v 07/2019 [9].

Ultomiris nemá orphan dezináciu v indikácii PNH (mal orphan dezináciu medzi rokmi 2016 – 2019) [9].

Liek Ultomiris je podľa aktuálneho SPC indikovaný [3]:

1. dospelým pacientom a pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou na liečbu paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH):
  - pacientom s hemolýzou, s klinickým príznakom (klinickými príznakmi) poukazujúcim (poukazujúcimi) na vysokú aktivitu ochorenia.
  - pacientom, ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.
2. dospelým a pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou na liečbu atypického hemolyticko-uremického syndrómu (aHUS), ktorí predtým nepodstúpili liečbu inhibítorom komplementu alebo sa najmenej 3 mesiace liečili ekulizumabom a mali preukázanú odpoveď na ekulizumab.
3. Ako doplnková terapia k štandardnej terapii dospelým pacientom na liečbu generalizovanej myasténie gravis (gMG), ktorí majú pozitívne protilátky proti acetylcholínovému receptoru.
4. dospelým pacientom na liečbu spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD), ktorí majú pozitívne protilátky proti aquaporínu-4.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Ultomiris je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu aHUS. DR súbežne s indikáciou, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, požiadal o rozšírenie indikačného obmedzenia na liečbu dospelých pacientov s gMG a NMOSD.

DR má uzatvorenú s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) Zmluvu o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement, MEA) pre úhradu lieku Ultomiris v indikácii na liečbu aHUS. Zmluvná úhrada za balenie 300 mg/3 ml infúzneho koncentrátu (con inf 1x3 ml/300 mg) je ■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z konečnej ceny 5 010,04 € uvedenej v ZKL platnom v 06/2024 [10]. V MEA zmluve je zároveň dohodnutý limit úhrady za rozhodné obdobie.

### 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

#### Anglicko

NICE v 05/2021 [11] vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie Ultomirisu u dospelých pacientov s PNH:

- s hemolýzou s klinickými príznakmi poukazujúcimi na vysokú aktivitu ochorenia, alebo

- ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.

V nami hodnotenej indikácii je oproti indikácii v Anglicku populácia rozšírená o pediatrických pacientov.

### Česko

SÚKL aktuálne hodnotí liek Ultomiris, konanie prebieha od 08.01.2022 [12]. SÚKL v hodnotiacej správe z dňa 31.07.2024 nepriznal lieku Ultomiris v danej indikácii úhradu zo ZP. Následne dňa 14.08.2024 DR podal nový základný scenár, ku ktorému aktuálne v čase vydania hodnotenia NIHO nie je vydané rozhodnutie SÚKL. V pôvodnej žiadosti navrhol DR hradenie lieku v indikácii liečba dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou s PNH:

- u pacientov s hemolýzou s klinickým príznakom (klinickými príznakmi) poukazujúcim (poukazujúcimi) na vysokú aktivitu ochorenia,
- u pacientov, ktorí sú klinicky stabilní najmenej po dobu posledných 6 mesiacov liečby ekulizumabom.

V nami hodnotenej indikácii je indikačné obmedzenie totožné s indikačným obmedzením v Česku.

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Ultomiris 300 mg/3 ml infúzneho koncentrátu (con inf 1x3 ml/300 mg) pre túto indikáciu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % z konečnej ceny uvedenej v ZKL platnom v 06/2024 [10] vo výške 5 010,04 €/balenie. Úradne určená cena lieku je 5 007,45 €/balenie, čo predstavuje doplatok poisťovne vo výške 2,59 € (0,05 %).

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba paroxýzálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH) ravulizumabom je indikovaná dospelým pacientom a pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg a viac

- s hemolýzou, s jedným alebo viacerými klinickými príznakmi poukazujúcimi na vysokú aktivitu ochorenia, alebo
- ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Navrhované preskripčné obmedzenie: hematológ (HEM).

Navrhované indikačné obmedzenie je v súlade s indikáciou v SPC. Klinická odborníčka sa nevyjadrila, či je liečivo používané nad rámec SPC (off-label).

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

**V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantné komparátory liečivo BSC a EKV. DR doplnil komparátor najlepšia podporná terapia (z angl. best supportive care, BSC) ako alternatívny scenár.** DR iniciálne nepovažoval BSC za komparátor, v odpovedi na výzvu č. 1 doplnil klinické a farmako-ekonomické údaje potrebné pre porovnanie s liečivom. Predložený scenár z nášho pohľadu predstavuje základný scenár. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

**BSC** je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity (napr. transfúzie a antikoagulačná liečba, viac v časti 3.3.1). Nakoľko na Slovensku nie je momentálne kategorizované žiadne liečivo pre kauzálnu liečbu v danej indikácii, štandardne hradenou liečbou je BSC.

**EKV** je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4κ, ktorá sa viaže na proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu. U pacientov s PNH má byť nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná intravaskulárna hemolýza sprostredkovaná komplementom blokovávaná EKV. Podľa SPC sa dávkovanie pri PNH skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 600 mg EKV podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie raz týždenne počas prvých 4 týždňov

- Udržiavacia fáza: 900 mg EKU podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg EKU podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie každých 14 ± 2 dní [13].

Klinická odborníčka popisuje, že je odporúčané zvýšenie dávky EKU pri jeho nedostatočnej efektívite, avšak zvyšovanie dávok je limitované množstvom balení schválených ZP.

Podľa SPC musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii [13].

EKU má EMA registráciu v podobnej indikácii ako RAVU. Aktuálne prebieha kategorizácia liečiva EKU (liek Bekemv, ID konania 33855) v indikácii liečba paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH) detských a dospelých pacientov s hemolýzou, s klinickým symptómom (symptómami) naznačujúcim (naznačujúcimi) vysokú aktivitu ochorenia, bez ohľadu na anamnézu transfúzie. Na základe vyjadrenia odborníkov a účtu poistenca [7, 14] je EKU využívaný v hodnotenej indikácii v tzv. výnimkovom režime v zmysle § 88 Zákona 363/2011. EKU je zvolený ako komparátor, nakoľko je predpoklad, že EKU má v klinickej praxi zastúpenie na úrovni aspoň 20% a odborníci a DR ho pokladajú za relevantný komparátor.

### **3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

**V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantný komparátor liečivo pegcetakoplan z dôvodu, že je odporúčaný v ďalšej línii liečby.**

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba RAVU nepreukázala prínos voči liečbe EKU u dospelých pacientov v štúdiách 301 a 302, štúdie preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU v ukazovateli morbidity. Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť RAVU a EKU na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú. Prínos voči BSC nebol preukázaný dostatočným klinickým dôkazom – nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči BSC z dôvodu nízkej validity dodaných štúdií v populácii dospelých pacientov. Prínos liečby RAVU voči BSC a EKU u pediatrických pacientov nebol dokázaný.

#### V ukazovateli mortalita:

- U dospelých pacientov na odvodenie účinnosti v ukazovateli celkové prežívanie predložil DR štúdiu Kelly et al. Štúdiu Kelly et al. nepokladáme za dostatočnú na stanovenie účinnosti RAVU voči BSC a z toho dôvodu jej výsledky nereportujeme. V štúdiách 301 a 302 nebol sledovaný ukazovateľ celkové prežívanie.
- U pediatrických pacientov držiteľ registrácie (DR) nepredložil žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával účinnosť RAVU voči BSC alebo EKU.

#### V ukazovateli morbidita:

- U dospelých pacientov
  - na odvodenie účinnosti RAVU voči BSC v ukazovateli spontánna remisia ochorenia predložil DR štúdiu Hillmen et al. Štúdiu Hillmen et al. a prípadové štúdie nepokladáme za dostatočné na stanovenie účinnosti RAVU voči BSC a z toho dôvodu ich výsledky nereportujeme.
  - na odvodenie účinnosti RAVU voči EKU v ukazovateli výskyt prelomovej hemolýzy (BTH, z angl. breakthrough hemolysis) predložil DR štúdie 301 a 302. Liečba RAVU nepreukázala štatisticky významnú zmenu v ukazovateli BTH oproti EKU ani v jednej štúdii. V štúdii 301 došlo k BTH u 4,0 % (smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation, SD 0,56 – 7,44) pacientov v ramene s RAVU a 10,7 % (SD 5,23 – 16,26) pacientov v ramene s EKU, čo predstavuje rozdiel -6,7 %, 95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI): -14,21 do 0,18 a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU. V štúdii 302 došlo k BTH u 0 % (SD 0 – 3,7) pacientov v ramene s RAVU a 5,1 % (SD 1,7 – 11,5) pacientov v ramene s EKU; čo predstavuje rozdiel 5,1 % (95 % CI: -8,9 do 19,0) a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU. DR vykonal aj testovanie superiority, ktoré nepreukázalo superioritu RAVU voči EKU ani v jednej z uvedených štúdií.
- U pediatrických pacientov na odvodenie účinnosti RAVU v ukazovateli morbidita DR predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru.

#### V ukazovateli kvalita života:

- U dospelých pacientov na odvodenie účinnosti RAVU voči EKU v ukazovateli kvalita života predložil DR štúdie 301 a 302. Liečba RAVU nepreukázala štatisticky významnú zmenu v ukazovateli kvalita života oproti EKU ani v jednej štúdi. V štúdi 301 došlo k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 51,2 % pacientov v ramene s RAVU a 45,5 % pacientov v ramene s EKU. V štúdi 302 došlo k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 18,6 % pacientov v ramene s RAVU a 14,3 % pacientov v ramene s EKU.
- DR nedodal žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával kvalitu života RAVU voči BSC.
- U pediatrických pacientov na odvodenie účinnosti RAVU v ukazovateli kvalita života predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru.

Celková tolerovateľnosť liečby RAVU a EKU bola podobná. K závažným nežiaducim udalostiam došlo v štúdi 301 u 8,8 % pacientov v ramene RAVU a u 7,4 % pacientov v ramene EKU, v štúdi 302 u 4,1 % pacientov v ramene RAVU a u 8,2 % pacientov v ramene EKU. DR nedodal žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával bezpečnosť RAVU voči BSC.

**Nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči BSC z dôvodu nízkej validity dodaných štúdií (Kelly et al. a Hillmen et al.) v populácii dospelých pacientov. Z dôvodu absencie komparatívnych dôkazov nie je možné stanoviť prínos RAVU voči komparátorom u pediatrickej populácie.**

Dôvody, pre ktoré štúdiu Kelly et al. nepovažujeme za použiteľnú pre stanovenie prínosu RAVU:

- Štúdia Kelly et al. je observačná štúdia, ktorá sledovala pacientov na liečbe EKU. Štúdia zahŕňa historické rameno s BSC. Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko neobsahuje pacientov s RAVU.
- DR predpokladá rovnakú účinnosť RAVU a EKU v mortalite. Tento predpoklad nie je dostatočne podložený.
- Štúdia využíva historickú kontrolu s BSC, čo je spojené s rizikom, že pacienti v minulosti liečení mohli mať nižší štandard BSC, ako by mali pacienti dnes.

Dôvody, pre ktoré štúdiu Hillmen et al. nepovažujeme za použiteľnú pre stanovenie prínosu RAVU:

- Štúdia Hillmen et al. je observačná jednoramenná štúdia sledujúca pacientov na liečbe BSC. Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko neobsahuje pacientov s RAVU a nesleduje BTH.
- DR predpokladá rovnakú účinnosť BSC, EKU a RAVU v ukazovateli spontánna remisia ochorenia na základe prípadových štúdií s 2 pacientmi. Prípadové štúdie nezahŕňali dostatočný počet pacientov pre spoľahlivé vyhodnotenie účinnosti a výsledok nebol štatisticky spracovaný.
- Štúdia prebiehala v rokoch 1940 – 1970 v Anglicku, očakávame významné rozdiely medzi praxou v uvedenom období (ovplyvnenú vojnou a povojnovým obdobím) a súčasnou klinickou praxou na Slovensku.

U pediatrických pacientov nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči komparátorom kvôli nízkej validite dodanej štúdie a absencii komparatívnych dôkazov. DR v populácii pediatrických pacientov predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru. DR nepredložil nepriame porovnanie.

Neistota v internej validite štúdií 301 a 302 vyplýva z otvoreného dizajnu štúdií a nezrelých klinických dát. Externú validitu štúdií pokladáme za akceptovateľnú. Neistota spočíva v chýbajúcom dôkaze o dlhodobom účinku liečby a možnom nadhodnotenom účinku RAVU voči EKU z dôvodu možného navýšenia dávky EKU pri nedostatočnej účinnosti liečby v klinickej praxi v porovnaní so štúdiou.

## 4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s PNH, u ktorých bol podávaný RAVU a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov.

- U dospelých pacientov s PNH:
    - pre porovnanie s BSC doplnil DR vo výzve č. 1 observačné štúdie:
      - Na sledovanie ukazovateľa mortalita bola doplnená štúdia Kelly et al. [15].
      - Na sledovanie ukazovateľa morbidita (výskyt spontánnej remisie ochorenia) bola doplnená štúdia Hillmen et al. [16], ktorá sledovala BSC. Účinnosť RAVU a EKU bola odvodená na základe prípadových štúdií [17, 18].
- Dané observačné štúdie pokladáme za nedostatočné na dokázanie účinnosti RAVU voči BSC, z toho dôvodu nebudú v nasledujúcich kapitolách opisované. Viac je diskutované v časti 4.6.1.;
- pre porovnanie s EKU boli nájdené 2 štúdie, pozri Tabuľka 4.



- U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg nebola nájdená žiadna štúdia, ktorá by obsahovala aspoň jeden komparátor. DR v žiadosti uvádza štúdiu ALXN1210-PNH-304. Nakoľko bola štúdia jednoramenná, nie je dostatočná na preukázanie komparatívnej účinnosti RAVU u pediatickej populácie voči relevantným komparátorom. Ďalej ju preto nereportujeme. DR zároveň nepredložil žiadne priame alebo nepriame porovnanie účinnosti RAVU voči relevantným komparátorom v tejto populácii.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02946463	Štúdia 301	RAVU	EKU	246 (125:121)	ukončená
NCT03056040	Štúdia 302	RAVU	EKU	195 (97:98)	ukončená

Zdroj: [19, 20, 21, 22]

#### 4.2.1 Základná charakteristika štúdií

##### Štúdie 301 [19,20] a 302 [21, 22]

Štúdie 301 a 302 sú otvorené, randomizované, multicentrické, kontrolované štúdie fázy 3 u pacientov s PNH. Štúdia 301 zahŕňala pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení žiadnym inhibítorom komplementu. Štúdia 302 zahŕňala pacientov, ktorí boli aktuálne liečení ekulizumabom. Štúdie pozostávali z 2 ramien: intervenčného ramena s RAVU a kontrolného ramena s EKU. V intervenčnom ramene bol RAVU podávaný intravenózne nasycovacou dávkou (jedenkrát), následne udržiavacou dávkou počas 15. dňa a potom každých 8 týždňov. V komparatívnom ramene bol EKU podávaný intravenózne :

- V štúdii 301 v nasycovacej dávke raz týždenne počas prvých 4 týždňov liečby, následne udržiavacou dávkou od 5. týždňa každé 2 týždne.
- V štúdii 302 v udržiavacej dávke každé 2 týždne v dávke 900 mg (nakoľko pacienti pri nástupe do štúdie pokračovali v liečbe EKU, nebola potrebná nasycovacia dávka).

Dávkovacia schéma oboch liečiv je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Pacienti boli stratifikovaní nasledovne:

- V štúdii 301 boli stratifikovaní do 6 skupín podľa anamnézy transfúzií (0, 1 – 14 alebo > 14 jednotiek červených krviniek za rok pred prvou dávkou skúšaného lieku) a hladiny laktátdehydrogenázy (LDH; 1,5 až < 3-násobok hornej hranice normy alebo ≥ 3-násobok hornej hranice normy). Pacienti v každej zo 6 skupín boli náhodne rozdelení v pomere 1:1.
- V štúdii 302 boli stratifikovaní podľa anamnézy transfúzií v pomere 1:1 (transfúzie: áno/nie).

Obe štúdie pokračovali predĺženou fázou počas ďalších 2 rokov, kedy všetci pacienti užívali RAVU. Dizajn štúdie 301 zobrazuje Obrázok 2 a štúdie 302 zobrazuje Obrázok 3. Sponzorom oboch štúdií bola spoločnosť Alexion Pharmaceuticals, Inc.

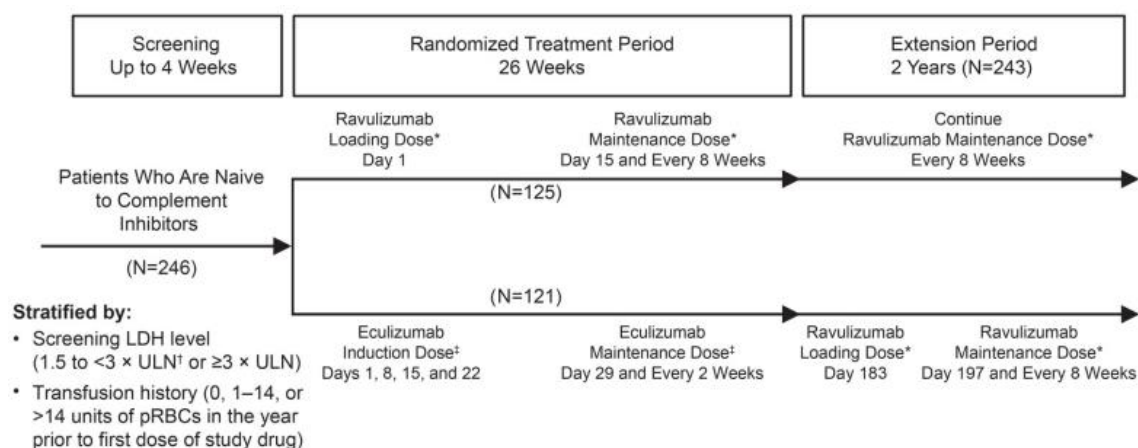
Tabuľka 5: Dávkovanie liečiv RAVU a EKU v štúdiách 301 a 302.

RAVU				
Telesná hmotnosť [kg]	Nasycovacia dávka [mg]	Udržiavacia dávka [mg]	Interval dávok	
≥ 40 až < 60	2 400	3 000	každých 8 týždňov	
≥ 60 až < 100	2 700	3 300	každých 8 týždňov	
≥ 100	3 000	3 600	každých 8 týždňov	
EKU				
Telesná hmotnosť [kg]	Nasycovacia dávka [mg]*	Udržiavacia dávka [mg]	Interval dávok v nasycovacej fáze (4 týždne)*	Interval dávok v udržiavacej fáze (5. týždeň a viac)
-	600	900	raz týždenne	každé 2 týždne

\*Nasycovacia dávka EKU nebola podávaná v štúdii 302, nakoľko pacienti pri nástupe do štúdie užívali EKU.

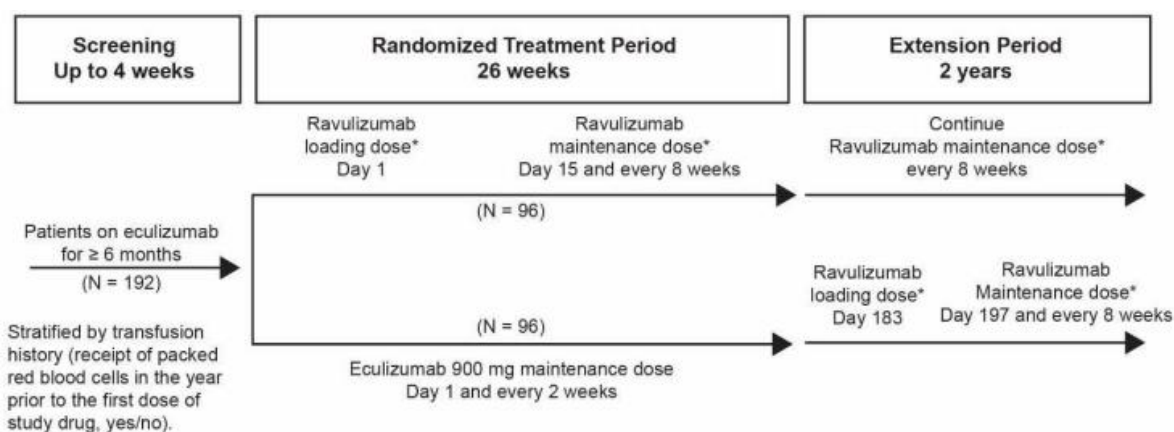
Zdroj: [19, 21]

Obrázok 2: Dizajn štúdie 301



Zdroj: [19]

Obrázok 3: Dizajn štúdie 302



Zdroj: [21]

## 4.2.2 Hodnotené ukazovatele

### Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti.

### Morbidita

**Výskyt prelomovej hemolýzy** (z angl. Clinical Breakthrough Hemolysis, BTH). BTH je definovaná ako aspoň jeden nový alebo zhoršujúci sa príznak alebo príznak intravaskulárnej hemolýzy pri hladine LDH  $> 2$ -násobok hornej hranice normy (z angl. upper limit of normal, ULN) po predchádzajúcej redukcii LDH na  $< 1,5$ -násobok ULN počas liečby. Medzi príznaky intravaskulárnej hemolýzy patria únava, hemoglobinúria, bolesť brucha, dýchavičnosť, anémia (hemoglobín  $< 10$  g/dl), vaskulárna závažná nežiaduca udalosť (z angl. major adverse vascular event, MAVE) vrátane trombózy, dysfágia alebo erektilná dysfunkcia.

Výskyt BTH bol v oboch štúdiách (301, 302) sekundárnym ukazovateľom. Definícia ukazovateľa výskyt BTH je v oboch štúdiách rovnaká [19, 21].

## Kvalita života

**EORTC QLQ-C30** (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, či finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň. EORTC QLQ-C30 bol v oboch štúdiách (301, 302) sekundárnym ukazovateľom. Definícia ukazovateľa EORTC QLQ-C30 je v oboch štúdiách rovnaká [19, 21].

### 4.2.3 Populácia

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

##### Štúdie 301 [19, 20] a 302 [21, 22]

Do štúdie 301:

- boli zaradení pacienti vo veku > 18 rokov s diagnózou PNH, ktorá bola potvrdená vysoko citlivou prietokovou cytometriou červených a bielych krviniek s veľkosťou klonu granulocytov alebo monocytov najmenej 5 % a hladinou LDH  $\geq 1,5$ -násobok ULN počas skríningu. U pacientov sa musel do 3 mesiacov od skríningu objaviť viac ako jeden z nasledujúcich príznakov alebo symptómov súvisiacich s PNH: únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť, anémia (hladina hemoglobínu < 10 g/dl) alebo anamnéza MAVE (vrátane trombózy), dysfágia, erektilná dysfunkcia alebo anamnéza transfúzie červených krviniek v dôsledku PNH.
- neboli zaradení pacienti so súčasnou alebo predchádzajúcou liečbou inhibítorom komplementu, telesnou hmotnosťou < 40 kg, anamnézou transplantácie kostnej drene, anamnézou meningokokovej alebo nevysvetliteľnej opakujúcej sa infekcie, počtom krvných doštičiek <  $30 \times 10^9/l$ , alebo s absolútnym počtom neutrofilov <  $0,5 \times 10^9/l$  počas skríningu, tehotné a dojčiacie ženy.

Do štúdie 302:

- boli zaradení pacienti vo veku > 18 rokov s diagnózou PNH, ktorá bola potvrdená vysoko citlivou prietokovou cytometriou červených a bielych krviniek s veľkosťou klonu granulocytov alebo monocytov najmenej 5 %, ktorí boli klinicky stabilní na liečbe EKU. Vhodní pacienti museli pred vstupom do štúdie dostávať liečbu EKU v dĺžke  $\geq 6$  mesiacov, pri skríningu mali mať hladinu LDH  $\leq 1,5$ x ULN a mali byť zaočkovaní proti meningokokovej infekcii 3 roky pred podaním dávky alebo v čase začatia klinického skúšania.
- neboli zaradení pacienti s hladinou LDH > 2-násobok ULN počas 6 mesiacov pred prvým dňom klinického skúšania, MAVE do 6 mesiacov pred prvým dňom klinického skúšania, počet krvných doštičiek <  $30 \times 10^9/l$ , absolútny počet neutrofilov <  $0,5 \times 10^9/l$ , telesnou hmotnosťou < 40 kg, anamnézou transplantácie kostnej drene alebo anamnézou meningokokovej infekcie, tehotné a dojčiacie ženy.

#### Opis populácie zo štúdií

Priemerný vek pacientov bol 45,5 roka v štúdiu 301 a 47,7 roka v štúdiu 302. Zastúpenie mužov bolo 54,5 % pacientov v štúdiu 301 a 50,3 % pacientov v štúdiu 302. Priemerná hmotnosť pacientov bola 68,7 kg v štúdiu 301 a 72,9 kg v štúdiu 302. Priemerná veľkosť klonu červených krviniek typu II (s čiastočnou deficienciou antigénu CD59) bola 13,0 % v štúdiu 301 a 15,6 % v štúdiu 302; červených krviniek typu III (s kompletnou deficienciou antigénu CD59) bola 25,8 % v štúdiu 301 a 44,0 % v štúdiu 302. Priemerná veľkosť klonu červených krviniek celkovo bola 38,7 % v štúdiu 301 a 60,1 % v štúdiu 302; granulocytov 84,7 % v štúdiu 301 a 83,3 % v štúdiu 302. Priemerná veľkosť klonu a monocytov 88,0 % v štúdiu 301 a 85,9 % v štúdiu 302 [15, 17]. Základná charakteristika pacientov je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Základná charakteristika pacientov v štúdiách 301 a 302

	Štúdia 301			Štúdia 302		
	RAVU (n = 125)	EKU (n = 121)	Spolu (n = 246)	RAVU (n = 97)	EKU (n = 98)	Spolu (n = 195)
Vek (%) [roky]	44,8 (15,2)	46,2 (16,2)	45,5 (15,7)	46,6 (14,4)	48,8 (14,0)	47,7 (14,2)
Zastúpenie mužov [%]	65 (52,0)	69 (57,0)	134 (54,5)	50 (51,5)	48 (49,0)	98 (50,3)
Hmotnosť (SD) [kg]	68,2 (15,6)	69,2 (14,9)	68,7 (15,2)	72,4 (16,8)	73,4 (14,6)	72,9 (15,7)
LDH (SD) [U/l]	1 633,5 (778,8)	1 578,3 (727,1)	1 606,4 (752,7)	228,0 (48,7)	235,2 (49,7)	231,6 (49,2)
Veľkosť PNH klonu (SD) [%]						
PNH RBC typ II	12,4 (20,5)	13,7 (17,7)	13,0 (19,2)	14,9 (19,6)	16,3 (23,6)	15,6 (21,6)
PNH RBC typ III	26,3 (17,2)	25,2 (16,9)	25,8 (17,1)	44,6 (30,5)	43,5 (29,7)	44,0 (30,0)
Celkovo RBC	38,4 (23,7)	38,7 (23,2)	38,6 (23,4)	60,6 (32,5)	59,5 (31,4)	60,1 (31,9)
Granulocyty	84,2 (21,0)	85,3 (19,0)	84,7 (20,0)	82,6 (23,6)	84,0 (21,4)	83,3 (22,5)
Monocyty	86,9 (18,1)	89,2 (15,2)	88,0 (16,7)	85,6 (20,5)	86,1 (19,7)	85,9 (20,0)

RBC = červené krvinky, z angl. red blood cells

Zdroj: [19, 21]

#### 4.2.4 Čas analýzy dát

Dĺžka liečby randomizovanej fázy v oboch štúdiách (301 a 302) bola 26 týždňov. Následne pacienti prechádzali do predĺženej fázy, v ktorej bol podávaný všetkým pacientom RAVU. Výsledky účinnosti v hodnotení reportujeme iba pre randomizovanú fázu štúdie, ktorá poskytuje komparatívne údaje. Podľa protokolov štúdií bol plánovaný začiatok liečby v roku 12/2016 v štúdiu 301 [19] a v roku 04/2017 v štúdiu 302 [21].

### 4.3. Výsledky účinnosti

#### 4.3.1 Mortalita (D0001)

Hodnotené štúdie nesledovali mortalitu ako ukazovateľ. Počas štúdie 301 nezomrel žiadny pacient, 1 pacient zomrel v ramene s EKU počas predĺženej fázy štúdie (z dôvodu rakoviny pľúc nesúvisiacej s liečbou). Počas štúdie 302 nezomrel žiadny pacient [19, 21].

#### 4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

##### Výskyt BTH [19, 21]

Podrobnosti o výsledkoch pacientov z celkovej analýzy (z angl. Full Analysis Set, FAS) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). FAS predstavuje analytický súbor, v ktorom je snaha o zahrnutie čo najviac randomizovaných pacientov a priblíženie sa k zahrnutiu celej populácie, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. intention-to-treat, ITT). FAS zahŕňal každého pacienta, ktorý mal  $\geq 1$  dávku RAVU/EKU a mal  $\geq 1$  hodnotenie účinnosti po prvej infúzii. Počas 26 týždňov trvania štúdií došlo k BTH:

- u 4,0 % (smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation, SD 0,56 – 7,44) pacientov v ramene s RAVU a 10,7 % (SD 5,23 – 16,26) pacientov v ramene s EKU v štúdiu 301, čo predstavuje rozdiel -6,7 % (95 % interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval, CI: -14,21 do 0,18) a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU;
- u 0 % (SD 0 – 3,7) pacientov v ramene s RAVU a 5,1 % (SD 1,7 – 11,5) pacientov v ramene s EKU v štúdiu 302; čo predstavuje rozdiel 5,1 % (95 % CI: -8,9 do 19,0) a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU.

Podľa protokolu štúdií, ak non-inferiorita bola dosiahnutá pre 4 kľúčové sekundárne koncové ukazovatele štúdií (zmena LDH, zmena v FACIT-Fatigue skóre, výskyt BTH, zastúpenie pacientov so stabilizovaným hemoglobínom), malo sa vykonať testovanie hierarchickej superiority liečby (2-stranný test pri hladine významnosti  $P < 0,05$ ). Nakoľko podmienky boli splnené v oboch štúdiách, vykonalo sa testovanie hierarchickej superiority liečby. V štúdiu

301 pre ukazovateľ výskyt BTH bol výsledok testovania superiority  $P < 0,06$ , čo nepreukazuje superioritu RAVU voči EKU. V štúdií 302 pre ukazovateľ výskyt BTH nebola superiorita testovaná.

Tabuľka 7: Výsledky klinických štúdií 301 a 302 v ukazovateli morbidita - výskyt BTH

	Štúdia 301		Štúdia 302	
	RAVU (n = 125)	EKU (n = 121)	RAVU (n = 97)	EKU (n = 98)
Počet pacientov s BTH	5	13	0	5
Výskyt BTH (SD) [%]	4,0 (0,56 – 7,44)	10,7 (5,23 – 16,26)	0 (0 – 3,7)	5,1 (1,7 – 11,5)
Rozdiel	-6,7 (95 % CI: -14,21 do 0,18; $p < 0,0001$ )		-5,1 (95 % CI: 8,9 do 19,0; $p < 0,0004$ )	

SD = smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation

Zdroj: [19, 21]

### 4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

#### Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [19, 21]

Podrobnosti o výsledkoch pacientov z FAS sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Počas 26 týždňov došlo:

- v štúdií 301 k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 51,2 % pacientov v ramene s RAVU s priemerným bodovým rozdielom 13,2 (SD 21,4) a u 45,5 % pacientov v ramene s EKU s priemerným bodovým rozdielom 12,9 (SD 21,8), čo predstavuje rozdiel medzi ramenami 4,8 (95% CI: -7,7 do 17,1);
- v štúdií 302 k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 18,6 % pacientov v ramene s RAVU s priemerným bodovým rozdielom 1,1 (SD 16,5) a u 14,3 % pacientov v ramene s EKU s priemerným bodovým rozdielom -1,9 (SD 15,3), čo predstavuje rozdiel medzi ramenami 4,2 (95 % CI: -6,61 do 14,95).

Rozdiel medzi ramenami RAVU a EKU bol štatisticky nesignifikantný v oboch štúdiách.

Tabuľka 8: Výsledky klinických štúdií 301 a 302 v ukazovateli kvalita života - dotazník EORTC QLQ-C30

	Štúdia 301		Štúdia 302	
	RAVU (n = 125)	EKU (n = 121)	RAVU (n = 97)	EKU (n = 98)
Hodnota na začiatku štúdie (SD) [body]	56,1 (20,3)	57,5 (20,3)	75,2 (17,2)	69,5 (16,5)
Hodnota na konci štúdie (SD) [body]	69,5 (20,1)	69,8 (16,9)	76,6 (15,6)	67,7 (22,1)
Rozdiel medzi hodnotou na začiatku a konci štúdie (SD) [body]	13,2 (21,4)	12,9 (21,8)	1,2 (16,5)	-1,9 (15,3)
Zastúpenie pacientov so zlepšením $\geq 10$ bodov (%)	64 (51,2)	55 (45,5)	18 (18,6)	14 (14,3)
Rozdiel medzi ramenami	4,8 (95% CI: -7,7 do 17,1)		4,2 (95 % CI: -6,61 do 14,95)	

n = počet pacientov, SD = smerodajná odchýlka

Zdroj: [19, 21]

## 4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

### Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť RAVU voči EKU bola hodnotená na základe klinických štúdií 301 a 302, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby [19, 21]. DR nepredložil porovnanie bezpečnosti RAV voči BSC.

### Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 – 5
- Závažné nežiaduce udalosti
- Cielené nežiaduce udalosti (z angl. Targeted Adverse Events)

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

**Nežiaduce udalosti stupňa 1 – 5** boli definované pomocou nástroja Common Terminology Criteria for Adverse Events nasledovne:

- Stupeň 1 (mierny): asymptomatické alebo mierne príznaky; len klinické alebo diagnostické pozorovania; zásah nie je indikovaný
- Stupeň 2 (stredne ťažký): indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie činností každodenného života, ktoré sú primerané veku pacienta
- Stupeň 3 (ťažký): indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; znefunkčnenie; obmedzenie sebaobsluhy počas každodenného života
- Stupeň 4 (život ohrozujúci): indikovaný urgentný zásah
- Stupeň 5 (spojený so smrťou): fatálne nežiaduce udalosti [19, 21]

**Závažné nežiaduce udalosti** sú definované ako udalosti, ktorých výsledkom je smrť, sú život ohrozujúce, vyžadujú hospitalizáciu alebo predĺženie prebiehajúcej hospitalizácie, výsledkom je trvalá alebo významná invalidita alebo nespôsobilosť, ide o vrodenú anomáliu alebo vrodenú chybu, ide o dôležitú medicínsku udalosť, ktorá nemusí byť bezprostredne život ohrozujúca alebo vedúca k úmrtiu alebo hospitalizácii, ale môže ohroziť pacienta a môže vyžadovať zásah, aby sa predišlo jednému z ďalších následkov uvedených vyššie [19, 21].

**Cielené nežiaduce udalosti** sú udalosti, ktoré je dôležité sledovať v štúdiu napr. z dôvodu, že C5 inhibítory zvyšujú náchylnosť na infekcie spôsobené baktériami, najmä *Neisseria meningitidis*. Medzi tieto udalosti patria: meningokokové infekcie, sepsa, závažné infekcie, infekcie spôsobené rodom *Aspergillus*, reakcie na infúziu. Okrem nich boli sledované nasledujúce cielené nežiaduce udalosti: závažné kožné nežiaduce reakcie, poruchy srdca (vrátane fibrilácie predsieni), angioedém [19, 21].

## 4.5. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výskyt AE v štúdiu 301 je uvedený nižšie (Obrázok 4):

- Výskyt AE bol v oboch ramenách vyvážený, celkovo bola frekvencia AE 86 – 88 %.
- Najčastejšou AE bola bolesť hlavy (36,0 % pacientov v ramene RAVU, 33,1 % pacientov v ramene EKU).
- Závažné AE sa vyskytli u 8,8 % pacientov v ramene RAVU a u 7,4 % pacientov v ramene EKU, pričom horúčka bola jediná závažná AE, ktorá sa vyskytovala u viac než 1 pacienta.
- Žiadny pacient nedostal meningokokovú infekciu, infekciu rodom *Aspergillus* ani sepsu. Iné závažné infekcie sa vyskytli u 2 pacientov (1,6 %) v ramene RAVU a 4 pacientov (3,3 %) v ramene EKU.
- Bolo zaznamenané 1 úmrtie počas predĺženej fázy štúdie v ramene s EKU (z dôvodu rakoviny pľúc), ktoré nesúviselo s liečbou. Žiadne úmrtie nebolo vyhodnotené ako dôsledok podania RAVU alebo EKU.
- Ukončenie účasti v štúdiu (v predĺženej fáze) bolo zaznamenané u 1 pacienta z dôvodu AE v ramene EKU z dôvodu úmrtia pacienta. Ukončenie liečby počas 26 týždňov v randomizovanej fáze nebolo zaznamenané u žiadneho pacienta v ramene RAVU a u 2 pacientov v ramene EKU (rozhodnutie lekára a odvolanie súhlasu pacienta) [19].

Výskyt AE v štúdiu 302 je uvedený nižšie (Obrázok 5):

- Výskyt AE bol v oboch ramenách vyvážený, celkovo bola frekvencia AE 87,6 – 88,8 %.
- Najčastejšou AE boli bolesť hlavy (26,8 % pacientov v ramene RAVU, 17,3 % pacientov v ramene EKU) a nazofaryngitída (21,6 % pacientov v ramene RAVU a 20,4 % v ramene EKU).
- Závažné AE sa vyskytli u 4,1 % pacientov v ramene RAVU a 8,2 % pacientov v ramene EKU, pričom horúčka a hemolýza boli jediné závažné AE, ktoré sa vyskytovali u viac než 1 pacienta.
- Žiadny pacient nedostal meningokokovú infekciu. Závažné infekcie sa vyskytli u 2 pacientov (2,1 %) v ramene RAVU a 1 pacienta (1,0 %) v ramene EKU.
- V rámci štúdie nebolo zaznamenané žiadne úmrtie.
- V rámci štúdie nebolo zaznamenané žiadne AE, ktoré by viedlo k ukončeniu účasti v štúdiu. Ukončenie liečby počas 26 týždňov bolo zaznamenané u 1 pacienta v ramene RAVU (odvolanie súhlasu pacientom) a u 3 pacientov v ramene EKU (odvolanie súhlasu pacientom, nedostatočná účinnosť a tehotenstvo) [21].

Obrázok 4: Výsledky bezpečnosti v štúdiu 301; reportované AE, ktoré sa vyskytli u aspoň 5 % pacientov v jednom z ramien

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Patients with AEs, n (%)	110 (88.0)	105 (86.8)
<b>Most common AEs (≥5% of patients in either treatment group), n (%)</b>		
Headache	45 (36.0)	40 (33.1)
Nasopharyngitis	11 (8.8)	18 (14.9)
Nausea	11 (8.8)	10 (8.3)
Upper respiratory tract infection	13 (10.4)	7 (5.8)
Pyrexia	6 (4.8)	13 (10.7)
Viral upper respiratory tract infection	9 (7.2)	10 (8.3)
Arthralgia	8 (6.4)	8 (6.6)
Dizziness	9 (7.2)	7 (5.8)
Pain in extremity	9 (7.2)	7 (5.8)
Diarrhea	10 (8.0)	5 (4.1)
Myalgia	7 (5.6)	9 (7.4)
Abdominal pain	7 (5.6)	7 (5.8)
Oropharyngeal pain	8 (6.4)	6 (5.0)
Back pain	7 (5.6)	6 (5.0)
Cough	4 (3.2)	8 (6.6)
Hypokalemia	6 (4.8)	6 (5.0)
Dyspepsia	4 (3.2)	6 (5.0)
Insomnia	2 (1.6)	6 (5.0)
Patients with serious AEs, n (%)*	11 (8.8)	9 (7.4)
Meningococcal infections, n (%)	0	0
Death, n (%)	0	1 (0.8)†
Patients with AEs leading to withdrawal of study drug, n (%)	0	1 (0.8)†
Patients with serious AEs leading to withdrawal of study drug, n (%)	0	1 (0.8)

\*Závažné AE v ramene s RAVU zahŕňali: anémiu, aplastickú anémiu, neutropéniu, trombocytopeniu, zlyhanie ľavej srdcovej komory, ischemiu myokardu, pyrexiiu, leptospirózu, systémovú infekciu, tržné rany, leiomyóm maternice, renálnu koliku a žilovú trombózu. Závažné AE v ramene s ECU zahŕňali: pyrexiiu, ileus, neutropenickú kolitídu, absces, celulitídu, infekciu, pneumóniu, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest, adenokarcinóm hrubého čreva, adenokarcinóm pľúc a PNH

†Jeden pacient v ramene s ECU zomrel na rakovinu pľúc (bez súvislosti s liečbou) počas predĺženej fázy štúdie

Zdroj: [19]

Obrázok 5: Výsledky bezpečnosti v štúdiu 302; reportované AE, ktoré sa vyskytli u aspoň 5 % pacientov v jednom z ramien

Variable	Ravulizumab (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
Patients with adverse events	85 (87.6)	86 (87.8)
<b>Most common adverse events (≥5% of patients in either treatment group)</b>		
Headache	26 (26.8)	17 (17.3)
Nasopharyngitis	21 (21.6)	20 (20.4)
Upper respiratory tract infection	18 (18.6)	10 (10.2)
Diarrhea	9 (9.3)	7 (7.1)
Pyrexia	9 (9.3)	5 (5.1)
Nausea	8 (8.2)	9 (9.2)
Constipation	7 (7.2)	5 (5.1)
Influenza-like illness	7 (7.2)	8 (8.2)
Abdominal pain	6 (6.2)	9 (9.2)
Anemia	6 (6.2)	3 (3.1)
Fatigue	6 (6.2)	6 (6.1)
Vomiting	6 (6.2)	4 (4.1)
Cough	5 (5.2)	10 (10.2)
Pain in extremity	5 (5.2)	4 (4.1)
Rhinitis	5 (5.2)	4 (4.1)
Oropharyngeal pain	4 (4.1)	9 (9.2)
Chest pain	3 (3.1)	9 (9.2)
Dizziness	3 (3.1)	7 (7.1)
Musculoskeletal pain	2 (2.1)	5 (5.1)
Dyspnea	0 (0.0)	6 (6.1)
Patients with serious adverse events	4 (4.1)	8 (8.2)
Meningococcal infections	0	0
Death	0	0
Patients with adverse events leading to withdrawal of study drug	0	0
Patients with serious adverse events leading to withdrawal of study drug	0	0

Zdroj: [21]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Podľa SPC RAVU musí podávať zdravotnícky pracovník a musí sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo zápalovými neurologickými ochoreniami. Liek sa musí podávať vo forme intravenózneho infúzie (nesmie sa podávať vo forme subkutánnej, bolusovej alebo intravenózneho injekcie). V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

Liečivo RAVU je spojené s vyšším rizikom výskytu meningokokovej infekcie a iných infekcií. Všetci pacienti musia byť zaočkovaní proti meningokokovej infekcii a pacienti vo veku nižšom ako 18 rokov musia byť očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám. Očkovanie zároveň môže u pacientov zhoršiť prejavy a príznaky PNH, preto je potrebné ich monitorovanie [3].



## 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.6.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

##### Klinická štúdia Kelly et al.

Klinická štúdia Kelly et al. [15] je observačná štúdia, vykonaná v nemocniciach Leeds Teaching Hospitals v rokoch 2002 – 2010. Štúdia zahŕňala 79 pacientov, ktorí boli liečení EKU. Ako kontrolné rameno využívala historické rameno 30 pacientov liečených BSC. Títo pacienti boli v centre liečenia 7 rokov pred dostupnosťou EKU, pričom spĺňali podmienky na liečbu EKU. DR túto štúdiu prekladá ako dôkaz účinnosti liečby RAVU v ukazovateli mortalita – celkové prežívanie. Validitu štúdie nepokladáme za dostatočnú z nasledujúcich dôvodov:

- Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko nezahŕňa rameno s RAVU.
- DR predpokladá, že EKU a RAVU budú mať rovnakú účinnosť v ukazovateli mortalita na základe nedostatočného dôkazu. Predpoklad zdôvodňuje výsledkami štúdií 301 a 302, ktoré preukázali non-inferioritu RAVU v porovnaní s EKU. S predpokladom nesúhlasíme, nakoľko v štúdiách 301 a 302 nebol sledovaný ukazovateľ mortality, a preto non-inferiorita v tomto ukazovateli nebola dokázaná.
- Otvorený dizajn štúdie s absenciou randomizácie, pričom bola využitá historická kontrola, vedie k možnému riziku skreslenia.

##### Klinická štúdia Hillmen et al.

Klinická štúdia Hillmen et al. [16] je observačná jednoramenná štúdia, vykonaná v nemocnici Hammersmith Hospital v Londýne v rokoch 1940 – 1970. Štúdia zahŕňala 80 pacientov, ktorí boli liečení BSC. Štúdia nezahŕňala kontrolné rameno. DR túto štúdiu prekladá ako dôkaz účinnosti liečby BSC v ukazovateli morbidita – spontánna remisia ochorenia. DR predpokladá rovnakú účinnosť RAVU a EKU v danom ukazovateli na základe dvoch prípadových štúdií, ktoré zahŕňajú dokopy 2 pacientov [17, 18]. Validitu štúdie nepokladáme za dostatočnú z nasledujúcich dôvodov:

- Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko nezahŕňa rameno s RAVU a neboli sledované ukazovatele morbidity zvolené v PICO.
- DR predpokladá, že BSC, EKU a RAVU budú mať rovnakú účinnosť v ukazovateli morbidita – spontánna remisia ochorenia na základe nedostatočného dôkazu. Použité prípadové štúdie nepokladáme za dostatočné z dôvodu, že zahŕňajú nízku vzorku pacientov (dvaja pacienti) a výsledok nebol štatisticky spracovaný.
- Otvorený dizajn štúdie s absenciou randomizácie a kontrolného ramena vedie k možnému riziku skreslenia.
- Na diagnostiku ochorenia sa používal Hamov test. Hamov test je diagnostická metóda, ktorá sa pokladá za zastaralú a nepostačujúcu z dôvodu nízkej senzitivity a špecificity [23]. Je preto možné, že pri časti pacientov nebola diagnóza správne určená.

##### Klinické štúdie 301 a 302

Štúdie 301 a 302 sú otvorené, randomizované štúdie fázy 3. Pri hodnotení validity klinických štúdií sme vychádzali z hodnotenia Anglickej HTA agentúry NICE [24] a hodnotenia EMA [25]. Diskusiu k internej validite uvádzame v bodoch nižšie:

- Otvorený dizajn štúdie vedie k možnému riziku skreslenia. Takéto nastavenie môže skresľovať výsledky v prospech RAVU. Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP-EMA) konštatuje, že štúdia bola nezasepená z dôvodu rozdielov v administrácii liečiv medzi ramenami a zasepená štúdia by vyžadovala vysoké množstvo falošných intravenózných infúzií [25, str. 93].
- Klinické dáta sú relatívne nezrelé. Externá skupina hodnotiteľov v NICE v Anglicku (z angl. External Assessment Group – The National Institute for Health and Care Excellence, EAG-NICE) uvádza, že dáta z 26-týždňového sledovania nie sú dostatočne zrelé na odvodenie účinnosti celoživotnej liečby [24, str. 330]. Na druhú stranu, CHMP-EMA konštatuje, že 6 mesiacov je dostatočných na porovnanie účinnosti medzi RAVU a EKU [25, str. 94].
- Ostatné charakteristiky štúdie považujeme za vhodne zvolené. Randomizačné metódy a populácia vybraná pre danú štúdiu bola adekvátna, rozdiely v charakteristikách v populácii neboli klinicky

významné. Zvolené ukazovatele sú vhodné na preukázanie klinickej účinnosti a metódy použité na vyhodnotenie ukazovateľov boli vhodné a validované. EAG-NICE ani CHMP-EMA nekonštatujú vysoké riziko skreslenia [24, 25].

Klinické štúdie zahŕňajú 2 rozdielne populácie: štúdia 301 zahŕňa pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení inhibítorom komplementu a štúdia 302 zahŕňa pacientov, ktorí užívali EKV. Nakoľko populácie v štúdiách sú rozdielne, nie je možné uskutočniť meta-analýzu [24, str. 331].

#### **Klinická štúdia ALXN1210-PNH-304 (štúdia 304)**

Štúdia 304 je otvorená, jednoramenná, nerandomizovaná, nekontrolovaná štúdia fázy 3 u pediatrických pacientov. V štúdiu nebola kontrolná skupina a výsledky nie sú porovnané so žiadnym komparátorom. Z dôvodu nízkej internej validity sme ju nezahrnuli do hodnotenia klinického prínosu RAVU.

#### **Externá validita**

##### **Klinická štúdia Kelly et al.**

Boli identifikované nasledovné zdroje neistoty v externej validite štúdie Kelly et al. [15]:

- Nie je známe zloženie BSC historickej kontrolnej skupiny. Neistota vyplýva z pravdepodobne odlišného zloženia BSC na Slovensku.

##### **Klinická štúdia Hillmen et al.**

Klinickú štúdiu Hillmen et al. [16] nepokladáme za dostatočnú z pohľadu externej validity. Štandard liečby z obdobia, počas ktorého štúdia prebiehala (1940 – 1970), pokladáme za výrazne zastaralý. Predpokladáme, že výsledky boli vo veľkej miere ovplyvnené 2. svetovou vojnou a povojnovou situáciou, ktorá mohla ovplyvniť psychický aj fyzický zdravotný stav pacientov, kvalitu starostlivosti o pacientov v nemocniciach, zloženie a dostupnosť BSC a iné aspekty. Výsledky nepovažujeme a prenositeľné a generalizovateľné na súčasnú klinickú prax na Slovensku pre významne odlišnú populáciu a klinickú prax v Anglicku v rokoch 1940 – 1970.

##### **Klinické štúdie 301 a 302**

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Boli identifikované nasledovné zdroje neistoty v externej validite štúdie:

- Neistotu sme identifikovali v chýbajúcom dôkaze o dlhodobom účinku liečby v porovnaní s EKV, nakoľko známe sú komparatívne údaje z maximálnej dĺžky 26 týždňov, pričom sa predpokladá celoživotná liečba. Neistotu v zrelosti dát popisuje aj NICE [24, str. 296].
- Účinok RAVU voči EKV môže byť nadhodnotený. EAG-NICE uvádza, že v Anglicku je možné zvýšenie dávky EKV pri nedostatočnej účinnosti a výskyte BTH v dôsledku nedostatočnej inhibície C5 u menšieho počtu pacientov [24, str. 297]. Avšak v klinických štúdiách nebolo podľa protokolu povolené zvýšenie dávky EKV, čo môže viesť k nadhodnoteniu účinku RAVU oproti EKV. Na základe vyjadrenia odborníčky sa v aktuálnej klinickej praxi v SR zvyšuje dávka EKV pri nedostatočnom účinku liečiva.

#### **4.6.2 Prebiehajúce štúdie**

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti dostupný.

#### **4.6.3 Limitácie hodnotenia**

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

#### 4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba RAVU nepreukázala prínos voči liečbe EKU u dospelých pacientov v štúdiách 301 a 302, štúdie preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU v ukazovateli morbidita. Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť RAVU a EKU na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú. Prínos voči BSC nebol preukázaný dostatočným klinickým dôkazom – nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči BSC z dôvodu nízkej validity dodaných štúdií v populácii dospelých pacientov. Prínos liečby RAVU voči BSC a EKU u pediatrických pacientov nebol dokázaný.

##### V ukazovateli mortalita:

- U dospelých pacientov na odvodenie účinnosti v ukazovateli celkové prežívanie predložil DR štúdiu Kelly et al. Štúdiu Kelly et al. nepokladáme za dostatočnú na stanovenie účinnosti RAVU voči BSC a z toho dôvodu jej výsledky nereportujeme. V štúdiách 301 a 302 nebol sledovaný ukazovateľ celkové prežívanie.
- U pediatrických pacientov držiteľ registrácie (DR) nepredložil žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával účinnosť RAVU voči BSC alebo EKU.

##### V ukazovateli morbidita:

- U dospelých pacientov
  - na odvodenie účinnosti RAVU voči BSC v ukazovateli spontánna remisia ochorenia predložil DR štúdiu Hillmen et al. Štúdiu Hillmen et al. a prípadové štúdie nepokladáme za dostatočné na stanovenie účinnosti RAVU voči BSC a z toho dôvodu ich výsledky nereportujeme.
  - na odvodenie účinnosti RAVU voči EKU v ukazovateli výskyt prelomovej hemolýzy (BTH, z angl. breakthrough hemolysis) predložil DR štúdie 301 a 302. Liečba RAVU nepreukázala štatisticky významnú zmenu v ukazovateli BTH oproti EKU ani v jednej štúdiu. V štúdiu 301 došlo k BTH u 4,0 % (smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation, SD 0,56 – 7,44) pacientov v ramene s RAVU a 10,7 % (SD 5,23 – 16,26) pacientov v ramene s EKU, čo predstavuje rozdiel -6,7 %, 95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI): -14,21 do 0,18 a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU. V štúdiu 302 došlo k BTH u 0 % (SD 0 – 3,7) pacientov v ramene s RAVU a 5,1 % (SD 1,7 – 11,5) pacientov v ramene s EKU; čo predstavuje rozdiel 5,1 % (95 % CI: -8,9 do 19,0) a potvrdzuje non-inferioritu RAVU voči EKU. DR vykonal aj testovanie superiority, ktoré nepreukázalo superioritu RAVU voči EKU ani v jednej z uvedených štúdií.
- U pediatrických pacientov na odvodenie účinnosti RAVU v ukazovateli morbidita DR predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru.

##### V ukazovateli kvalita života:

- U dospelých pacientov na odvodenie účinnosti RAVU voči EKU v ukazovateli kvalita života predložil DR štúdie 301 a 302. Liečba RAVU nepreukázala štatisticky významnú zmenu v ukazovateli kvalita života oproti EKU ani v jednej štúdiu. V štúdiu 301 došlo k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 51,2 % pacientov v ramene s RAVU a 45,5 % pacientov v ramene s EKU. V štúdiu 302 došlo k zlepšeniu hodnôt EORTC Global Health Status/Quality of life u 18,6 % pacientov v ramene s RAVU a 14,3 % pacientov v ramene s EKU.
- DR nedodal žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával kvalitu života RAVU voči BSC.
- U pediatrických pacientov na odvodenie účinnosti RAVU v ukazovateli kvalita života predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru.

Celková tolerovateľnosť liečby RAVU a EKU bola podobná. K závažným nežiaducim udalostiam došlo v štúdiu 301 u 8,8 % pacientov v ramene RAVU a u 7,4 % pacientov v ramene EKU, v štúdiu 302 u 4,1 % pacientov v ramene RAVU a u 8,2 % pacientov v ramene EKU. DR nedodal žiadny klinický dôkaz, ktorý porovnával bezpečnosť RAVU voči BSC.

**Nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči BSC z dôvodu nízkej validity dodaných štúdií (Kelly et al. a Hillmen et al.) v populácii dospelých pacientov. Z dôvodu absencie komparatívnych dôkazov nie je možné stanoviť prínos RAVU voči komparátorom u pediatrickej populácie.**

Dôvody, pre ktoré štúdiu Kelly et al. nepovažujeme za použiteľnú pre stanovenie prínosu RAVU:

- Štúdia Kelly et al. je observačná štúdia, ktorá sledovala pacientov na liečbe EKU. Štúdia zahŕňa historické rameno s BSC. Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko neobsahuje pacientov s RAVU.
- DR predpokladá rovnakú účinnosť RAVU a EKU v mortalite. Tento predpoklad nie je dostatočne podložený.
- Štúdia využíva historickú kontrolu s BSC, čo je spojené s rizikom, že pacienti v minulosti liečení mohli mať nižší štandard BSC, ako by mali pacienti dnes.

Dôvody, pre ktoré štúdiu Hillmen et al. nepovažujeme za použiteľnú pre stanovenie prínosu RAVU:

- Štúdia Hillmen et al. je observačná jednoramenná štúdia sledujúca pacientov na liečbe BSC. Štúdia nespĺňa PICO, nakoľko neobsahuje pacientov s RAVU a nesleduje BTH.
- DR predpokladá rovnakú účinnosť BSC, EKU a RAVU v ukazovateli spontánna remisia ochorenia na základe prípadových štúdií s 2 pacientmi. Prípadové štúdie nezahŕňali dostatočný počet pacientov pre spoľahlivé vyhodnotenie účinnosti a výsledok nebol štatisticky spracovaný.
- Štúdia prebiehala v rokoch 1940 – 1970 v Anglicku, očakávame významné rozdiely medzi praxou v uvedenom období (ovplyvnenú vojnou a povojnovým obdobím) a súčasnou klinickou praxou na Slovensku.

U pediatrických pacientov nie je možné stanoviť účinnosť RAVU voči komparátorom kvôli nízkej validite dodanej štúdie a absencii komparatívnych dôkazov. DR v populácii pediatrických pacientov predložil výlučne jednoramennú štúdiu, ktorá neposkytuje porovnanie účinnosti voči komparátoru. DR nepredložil nepriame porovnanie.

Neistota v internej validite štúdií 301 a 302 vyplýva z otvoreného dizajnu štúdií a nezrelých klinických dát. Externú validitu štúdií pokladáme za akceptovateľnú. Neistota spočíva v chýbajúcom dôkaze o dlhodobom účinku liečby a možnom nadhodnotenom účinku RAVU voči EKU z dôvodu možného navýšenia dávky EKU pri nedostatočnej účinnosti liečby v klinickej praxi v porovnaní so štúdiou.

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

### 5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

DR po výzve č. 1 doplnil model rozdeleného prežitia s účinnosťou odvodenou na základe klinických štúdií Kelly et al. a Hillmen et al. Obe štúdie nedosahujú dostatočnú validitu na porovnanie účinnosti voči komparátorom BSC a EKU u dospelých pacientov. Štúdie 301 a 302 v modeli doplnenom po výzve č. 1 neboli použité. DR nepredložil dostatočný klinický dôkaz pre prínos liečby RAVU voči komparátorom BSC a EKU u pediatrických pacientov. **DR nepreukázal efektívnosť liečiva RAVU voči všetkým relevantným komparátorom** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z.

V súlade s metodickou príručkou MZ SR, za relevantný komparátor považujeme aj EKU napriek tomu, že je hrazený iba vo výnimkovom režime v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z. Nakoľko nie je EKU štandardne hrazenou liečbou, **v tomto prípade RAVU by nahrádzalo aj liečbu BSC, voči ktorej DR nedokázal klinický prínos v dostatočnej kvalite. Z toho dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť skúmanej intervencie.**

### 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

#### 5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

N/A

#### 5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

N/A

#### 5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

N/A

#### 5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

N/A

#### 5.2.5 Údaje o kvalite života

N/A

#### 5.2.6 Náklady

N/A

### **5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie**

N/A

## **5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)**

N/A

### **5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR**

N/A

### **5.3.2 Úpravy vykonané NIHO**

N/A

### **5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO**

N/A

## **5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)**

N/A

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Ultomiris, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

N/A

#### 6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

N/A

#### 6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

N/A

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

N/A

#### 6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

N/A

#### 6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### 7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta ukazujú rovnakú účinnosť RAVU voči EKU. Predpokladáme, že liečba RAVU alebo EKU znižuje výskyt prelomovej hemolýzy u pacientov s PNH. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie RAVU, bezpečnostný profil bol porovnateľný s EKU. Dôkaz o prínose pre populáciu pediatrických pacientov je nedostatočný, nakoľko ide o jednoramennú štúdiu, vzhľadom na etické prekážky môže byť ale ťažšie ho získať. Zároveň ochorenie PNH patrí medzi zriedkavé ochorenia, čo môže komplikovať generáciu dát.

Klinická odborníčka uviedla, že liečivo RAVU pokladá za efektívne a veľmi dobre tolerované pacientami s PNH.



### 7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Ultomiris na vzťah lekára s pacientom. Nekategorizovanie lieku Ultomiris môže viesť k frustrácii zo zaostávania za medzinárodným štandardom.

Klinická odborníčka uviedla, že liečivo RAVU považuje za efektívne a nevyhnutné v liečbe pacientov s PNH. Upozorňuje na nevyhnutnosť kategorizácie prvolínovej liečby pacientov s PNH.

### 7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie RAVU ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet nebol kvôli nemožnosti zhodnotenia nákladovej efektívnosti RAVU vyčíslený, preto nie je zrejmé koľko by táto čiastka predstavovala.

## 7.2. Organizačné aspekty

### 7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

RAVU aj EKU sú podávané zdravotníckym pracovníkom a musia sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo zápalovými neurologickými ochoreniami. Z daného dôvodu obe liečivá predstavujú organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál. Avšak RAVU sa podáva v porovnaní s EKU menej často (každých 8 týždňov vs. každé 2 týždne) preto RAVU vedie k menšej organizačnej záťaži v porovnaní s EKU.

Dodatočná záťaž pre pacientov a zdravotnícky personál vzniká z dôvodu potreby očkovania proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred začatím liečby RAVU a EKU a u pacientov vo veku nižšom ako 18 rokov očkovania proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám.

Predpokladáme, že obe liečivá v porovnaní s BSC vedú k väčšej organizačnej záťaži sporej s procesom poskytovania zdravotnej starostlivosti.

### 7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má vhodnosť liečby posúdiť hematológ. V indikačnom obmedzení nie sú stanovené centrá, v ktorých sa musí liečivo podávať.

Klinická odborníčka potvrdila, že liečivo musí predpisovať lekár, ktorý je špecialista v danej oblasti.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

### 7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie The Aplastic Anaemia Trust. Organizácia sa pre NICE vyjadrila [24, str. 234-245], že pacienti na liečbe EKU alebo RAVU uvádzajú zlepšenie kontroly symptómov a kvality života. Pacienti užívajúci RAVU uvádzajú, že liečba RAVU im viac umožňuje viesť normálny život, nakoľko nie sú zatažení infúziami každé 2 týždne ako pri liečbe EKU. Liečba EKU každé 2 týždne im spôsobovala neschopnosť byť flexibilný pri plánovaní odcestovania na viac než 14 dní, pričom toto časové obmedzenie mohlo viesť k úzkostiam.

Pacienti ako výhody RAVU uviedli pozitívny psychologický vplyv, kontrolu symptómov (2 pacienti uviedli rovnakú kontrolu symptómov pri liečbe RAVU a EKU), zvýšenie kvality života, nezávislosť, pozitívny vplyv na rodinný a pracovný život. Ako nevýhody uviedli spôsob administrácie (intravenózna infúzia), dĺžku podávania infúzie, niektorí pacienti naďalej potrebovali transfúzie krvi a iní mali vedľajšie účinky [24, str. 234-245].

Pacienti, ktorí nie sú na liečbe RAVU, uviedli očakávaný rovnaký pozitívny vplyv RAVU. Niektorí pacienti neočakávajú žiadne nevýhody liečby. Iní pacienti uviedli obavy, že im liečba nebude účinkovať, obavy z vedľajších účinkov a zo zmeny z jedného liečiva na druhé. Ako možné nevýhody tiež uviedli prípadné oddialenie 8-týždňovej liečby, chýbajúci kontakt s lekárom počas 8 týždňov, spôsob administrácie, chýbajúcu administráciu v domácom prostredí a dlhší čas podávania infúzie [24, str. 234-245].

### 7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Aktuálne nie je na Slovensku štandardne hrazená liečba v hodnotenej indikácii, ktorá je odporúčaná podľa medzinárodných postupov. Časť pacientov je v súčasnosti liečená EKU. V minulosti bola podaná žiadosť o kategorizáciu liečiva EKU (ID konania 13049), avšak liečivo nebolo kategorizované. Liečivo EKU je hrazené zdravotnými poisťovňami na tzv. výnimku (v zmysle § 88 Zákona 363/2011), pričom predpokladáme, že časti pacientov nebola liečba na tzv. výnimku schválená. Nedisponujeme informáciami o tom, koľkým pacientov bola liečba schválená, či bola nejakej časti pacientov liečba zamietnutá a prípadné dôvody zamietnutia liečby.

Klinická odborníčka tvrdí, že neexistujú skupiny pacientov, ktorí v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupnej terapii, avšak nakoľko je liečba EKU podávaná každé 2 týždne, tak je náročné pre pacientov časté cestovanie do centra za účelom aplikácie liečiva.

Anglická patientska organizácia The Aplastic Anaemia Trust sa pre NICE vyjadrila [24, str. 234-245], že PNH ovplyvňuje pacientov veľmi odlišne a RAVU môže byť vhodnejší na liečbu pacientov, ktorí dobre reagujú na inhibítory C5 a nemajú ďalší nekontrolovaný prejav ochorenia napriek liečbe, napr. anémiu a extravaskulárnu hemolýzu.

### 7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Anglická patientska organizácia The Aplastic Anaemia Trust sa pre NICE vyjadrila [24, str. 234-245], že pacienti majú často anémiu, spojenú s dýchavičnosťou a závratmi, kognitívne problémy s „mozgovou hmlou,“ kedy majú problémy s porozumením a dokončením menších aktivít, slabosťou a bolesťou svalov. Na psychickej úrovni im PNH spôsobuje úzkosť, frustráciu, strach, depresiu, zlú náladu a zníženie sebadôvery. Ochorenie je podľa nich nepredvídateľné čo sa týka prejavov, bráni im v niektorých aktivitách, pacienti sa necítia pochopení svojim okolím a lekármi, nakoľko je ochorenie ojedinelé a lekári sa s ním často nestretávajú. Pacienti uvádzajú, že liečba RAVU im priniesla väčšiu kontrolu symptómov, zvýšenú kvalitu života a zníženú organizačnú záťaž spôsobenú aplikáciou EKU každé 2 týždne. Pacienti si vedľa lepšie naplánovať čas, majú zníženú mieru úzkostí a môžu tráviť viac času s rodinou a inými aktivitami.

### 7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Predpokladáme, že pacienti a ich právni zástupcovia by mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky vznikajúce vplyvom užívania lieku. Okrem toho by mali byť informovaní o dĺžke a podstate liečby, v čom im dané liečivo zlepši kvalitu života a aké sú mílniky a ciele liečby.

### 7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Pacienti liečení RAVU môžu mať zvýšenú náchylnosť na infekcie. Použitie RAVU v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Liečba RAVU sa nesmie začať u pacientov s nevylicenou infekciou spôsobenou *Neisseria meningitidis*. Zraniteľní sú aj pacienti, u ktorých aplikácia infúzie alebo vakcinácia môžu vyvolať nežiaducu reakciu (napr. alergické reakcie). Podľa SPC ženy vo fertillnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 8 mesiacov po liečbe, čo môže predstavovať aj celoživotný časový horizont. Rizikovou skupinu tiež predstavujú gravidné ženy, nakoľko sa u nich vzhľadom k nedostatku klinických dôkazov o bezpečnosti pre plod môže podávať liečivo len v nevyhnutných prípadoch. Nie je známe, či sa RAVU vylučuje do ľudského mlieka a riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

## 7.4. Právne aspekty

### 7.4.1 Udelenie súhlasu za neplnoleté a pre rozhodovanie nespôsobilé osoby (I0034)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave neplnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednania za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možnosti právnej ochrany takýchto osôb.

**Autori**

RNDr. Jana Blahová, PhD.  
Mgr. Zuzana Katona, PhD.  
Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: JB je prvou autorkou hodnotenia; ZK je druhou autorkou hodnotenia; MJ supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7).

**Podpora**

Klinickí odborníci: MUDr. Juliana Holasová

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Blahova J., Katona Z., Juracka M. : Liečivo ravulizumab (Ultomiris) na liečbu dospelých a pediatrických pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 78; 2024; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

## 8. Zdroje

- [1] UpToDate; Brodsky RA. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Použité v 06/2024; [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?search=paroxysmal%20nocturnal%20haemoglobinuria&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E82&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?search=paroxysmal%20nocturnal%20haemoglobinuria&source=search_result&selectedTitle=1%7E82&usage_type=default&display_rank=1)
- [2] Čermák J; Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2022: 23. Paroxysmální noční hemoglobinurie; Použité v 06/2024; [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/03/23-Paroxysmalni\\_nocni\\_hemoglobinurie-verze-01-2023.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/03/23-Paroxysmalni_nocni_hemoglobinurie-verze-01-2023.pdf)
- [3] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ultomiris; použité v 06/2024; [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf)
- [4] Healthline; What You Need to Know About Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Použité v 06/2024; <https://www.healthline.com/health/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>
- [5] Rare Disease Advisor; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Použité v 06/2024; <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-risk-factors/>
- [6] MedlinePlus; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Použité v 06/2024; <https://medlineplus.gov/ency/article/000534.htm>
- [7] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ultomiris a jeho prílohy; použité v 06-08/2024; ID konania 34173; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34173>
- [8] Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. J Blood Med. 2023 Dec 6;14:613-628. doi: 10.2147/JBM.S431493. PMID: 38084255; PMCID: PMC10710797; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10710797/>
- [9] EMA; Ultomiris; použité v 06/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris#product-info>
- [10] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 01.06.2024-30.06.2024: Abecedný zoznam liekov; použité v 06/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202406>
- [11] NICE; Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; 05/2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/resources/ravulizumab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82609447238341>
- [12] SÚKL; Ultomiris konanie so spisovou značkou SUKLS159868/2022; použité v 06-08/2024; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS159868%2F2022>
- [13] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Soliris; použité v 06/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf)
- [14] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (nczisk.sk); použité v 06/2024; [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [15] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786-6792; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460245/>
- [16] Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566002/>
- [17] Pulini S, Marando L, Natale A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after autologous stem cell transplantation: extinction of the clone during treatment with eculizumab - pathophysiological implications of a unique clinical case. Acta Haematol. 2011;126(2):103-109; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21597283/>
- [18] Sahin F, Yilmaz AF, Comert M, et al. Spontaneous Remission of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria During Eculizumab Treatment. Journal of Hematology 2014;3(2):50-53; <https://thejh.org/index.php/jh/article/view/120/107>
- [19] Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019;133(6):530-539; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510080/>
- [20] Clinicaltrials.gov; ALXN1210 (Ravulizumab) Versus Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); použité v 08/2024;

---

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02946463?cond=Paroxysmal%20Nocturnal%20Hemoglobinuria&intr=ravulizumab&aggFilters=phase:3%204&page=1&rank=6#study-plan>

[21] Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510079/>

[22] Clinicaltrials.gov; ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab; použité v 08/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056040?cond=Paroxysmal%20Nocturnal%20Hemoglobinuria&intr=ravulizumab&aggFilters=phase:3%204&page=1&rank=5#study-plan>

[23] Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(4):453-462; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640555/>

[24] NICE; Single Technology Appraisal: Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID1457]; Committee papers; použité v 08-09/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/evidence/committee-papers-pdf-9132078637>

[25] EMA; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Assessment report: Ultomiris; 04/2019; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníka alebo odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

### 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

#### Vstup klinickej odborničky

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O vás</b>	
Vaše meno	MUDr. Juliana Holasová
Názov organizácie	FNsP, FDR, B.Bystrica
Pracovná pozícia	Lekár špecialista v odbore- Hematológia a transfuziológia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Konzultant pre firmy AstraZeneca, Sobi a Novartis. Účasť na konferenciách na tému PNH, ktoré boli sponzorované AstraZeneca a Sobi.
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> <li>Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mieru celkovej odpovede na liečbu, hĺbku dosiahnutej odpovede- CR, PR, dĺžku trvania odpovede t.j. PFS, celkové prežívanie, dôležitý je aj výskyt nežiaducich účinkov</li> <li>Za klinicky významnú by som považovala PR a lepšiu odpoveď</li> <li>Určite áno</li> </ol>

<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ročne cca 5-10 pacientov, ravulizumab je účinnejší a má lepšiu modalitu podávania á 8 týždňov na rozdiel od ekulizumabu, ten sa podáva á 2 týždne</li> <li>2. nie je rozdiel medzi pacientami indikovanými na liečbu PNH</li> </ol>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné ŠDTP?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóza sa potvrdí špeciálnym flowcytometrickým, laboratórnym vyšetrením periférnej krvi</li> <li>2. Nie každý pacient s PNH je indikovaný na liečbu, ak pacient anemizuje, vyžaduje podávanie transfúzií, má trombozu, renálne, prípadne pľúcneho postihnutie + vysoké riziko TECH (vysoký klon PNH buniek), takýto pacient je indikovaný na liečbu inhibítormi komplementu. Dávku ekulizumabu sa odporúča zvyšovať pri nedostatočnej efektivitve, zvyšovanie dávky je limitované počtom/množstvom balení schválenej ZP.</li> <li>3. Neexistujú národné štandardné postupy.</li> <li>4. V 2.línii liečby je kategorizovaný pegcetacoplan.</li> </ol>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Neexistujú, aj keď liečba, tým že sa podáva á 2 týždne je náročná na časté cestovanie na centrum za účelom podávania inhibítora komplementu.</p>
<p><b>F0007</b></p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Liek ravulizumab považujem za vysoko efektívny a nevyhnutný v liečbe pacientov s PNH.</p>
<p><b>G0009</b></p> <p>Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Lekár špecialista.</p>
<b>Ďalšie problémy</b>	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevyhnutnosť potreby kategorizácie prvolíniovej liečby pacientov s PNH.</li> <li>• Ravulizumab je liek vysoko efektívny a dobre tolerovaný pacientami s PNH, s optimálnym intervalom podávania á 8 týždňov.</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.



## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva RAVU v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 16.07.2024	Dátum odpovede: 15.08.2024	
Doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti RAVU voči BSC, aktualizovať farmako-ekonomický model o nákladovú efektívnosť RAVU v porovnaní s komparátorom BSC a zahrnúť komparátor BSC aj do modelu dopadu na rozpočet.	DR poskytol alternatívny scenár, v ktorom bol BSC ako komparátor.	<b>Akceptujeme doplnenie modelu .</b> Predložený scenár z nášho pohľadu predstavuje základný scenár. <b>Neakceptujeme</b> doplnený klinický dôkaz z dôvodu nízkej kvality, viac pozri časť 4.6.1.