

**Liečivo iptakopan (Fabhalta) na liečbu dospelých pacientov s
paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú
anémiu**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35318; ATC skupina: L04AJ08; ŠÚKL kód: 6449E).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 14.02.2025*

Autori: Mgr. Alena Černáčková, PhD.; Ing. Jana Juráková, PhD; Mgr. Nina Královič, PhD.; Lucia Grajcarová, M.Sc.; Mgr. Filip Tomek

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo iptakopan (Fabhalta) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.10.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.10.2024), t.j. termín 14.02.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Fabhalta aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Fabhalta je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Fabhalta zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 14.02.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na:

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35318>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Fabhalta. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) je zriedkavé, získané hematologické ochorenie, ktoré vzniká znížením množstva alebo absenciou špecifických bielkovín na bunkových povrchoch krvotvorných kmeňových buniek a ich bunkových línií (tzv. GPI vrstva, z angl. glycosylphosphatidylinositol). GPI vrstva slúži na ukotvenie bielkovín, ktoré tlmia aktivitu komplementu (súčasť imunitnej odpovede). Ak je GPI vrstva na červených krvinkách zmenšená, dochádza k nekontrolovanej aktivácii komplementu, ktorý napáda červené krvinky, čo vedie k ich rozpadu, tzv. vnútrocievnej hemolýze.

Medzi typické príznaky PNH patrí náhly a nepravidelný (paroxyzmálny) výskyt hemoglobínu (Hb) v moči (hemoglobínúria), najmä v noci alebo skoro ráno, zlyhanie kostnej drene, hemolytická anémia (chudokrvnosť) a trombóza. Ďalšími príznakmi sú znížená funkcia obličiek, bolesť brucha, zvýšený tlak v pľúcnych tepnách, bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, erektilná dysfunkcia alebo ťažká únava neprimeraná anémii. Život ohrozujúce komplikácie PNH zahŕňajú chronické ochorenie obličiek, vytvorenie krvnej zrazeniny v cievach a komplikácie s tým spojené. Aktuálne sa považuje PNH za nevyliciteľné ochorenie. Bez aktívnej liečby (iba s podpornou liečbou príznakov ochorenia) zomrie do 5 – 10 rokov od diagnózy približne 20 – 35 % pacientov s PNH. Existujúca liečba sa zameriava na úpravu anémie, liečbu trombotických komplikácií a utlmenie aktivity komplementu, a tak zvýšenie kvality života a predĺženie života pacienta.

Držiteľ registrácie požiadal 30.9.2024 o úhradu lieku Fabhalta (liečivo iptakopan) pre balenie 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg na liečbu dospelých pacientov s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Fabhalta v predmetnej indikácii v 03/2024.

Cieľ

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

Výskumné otázky

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

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxysmálna nočná hemoglobínúria • MKCH-10²: D59.5 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s paroxysmálnou nočnou hemoglobínúriou (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH) ktorí majú hemolytickú anémiu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s paroxysmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), ktorí majú hemolytickú anémiu. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: hematológ (HEM). <p>MeSH³: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Iptakopan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptakopan je inhibítor proximálneho komplementu, ktorý sa zameriava na faktor B, aby selektívne inhiboval alternatívnu dráhu. Inhibícia faktora B v alternatívnej dráhe komplementovej kaskády zabraňuje aktivácii C3 konvertázy a následnej tvorbe C5 konvertázy s cieľom kontrolovať C3 sprostredkovanú extravaskulárnu hemolýzu (EVH) a intravaskulárnu hemolýzu (IVH) sprostredkovanú terminálnym komplementom. Blokováním faktora B sa má znížiť rozpad červených krviniek. • Odporúčaná dávka je 200 mg užívaná perorálne dvakrát denne (spolu 2 tvrdé kapsuly lieku Fabhalta za deň). PNH je ochorenie, ktoré vyžaduje chronickú liečbu. Vysadenie tohto lieku sa neodporúča, pokiaľ to nie je klinicky indikované, dôležité je dodržiavanie režimu dávkovania, aby sa minimalizovalo riziko prelomovej hemolýzy. <p>MeSH: iptacopan</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Komparátory relevantné pre hodnotenú populáciu pacientov v minulosti nepredliečených C5 inhibítormi (Populácia A)</p> <p>Ekulizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab (EKU) je inhibítor terminálového komplementu, ktorý sa s vysokou afinitou viaže špecificky na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a a C5b a zabraňuje generovaniu komplexu terminálneho komplementu C5b-9. To má znížiť rozpad červených krviniek. • Liečivo je podávané formou intravenózneho infúzie. • Liečba je rozdelená na úvodnú a udržiavaciu fázu. <ul style="list-style-type: none"> ○ Úvodná fáza: 600 mg EKU počas prvých 4 týždňov. ○ Udržiavacia fáza: 900 mg EKU počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg každých 14 ± 2 dní. <p>Ravulizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ravulizumab (RAVU) je monoklonálna protilátka IgG2/4K, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a a C5b a zabraňuje vzniku C5b-9. To má znížiť rozpad červených krviniek. • Liečivo je podávané formou intravenózneho infúzie.

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po ktorej nasleduje udržiavacie dávkovanie. Dávkovanie závisí od hmotnosti pacienta. Dospelým pacientom sa majú udržiavacie dávky podávať v intervale jedenkrát každých 8 týždňov (3 300 mg), pričom sa začína 2 týždne po podaní nasycovacej dávky (2 700 mg). <p>Najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care) je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity.</p> <p>Komparátory relevantné pre hodnotenú populáciu pacientov predliečených C5i aktuálne na následnej línii liečby (Populácia B)</p> <p>Pegcetakoplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegcetakoplan (PEG) sa s vysokou afinitou viaže na proteín komplementu C3 a jeho aktivačný fragment C3b, čím reguluje štiepenie C3 a generáciu „downstreamových“ efektorov aktivácie komplementu a teda vykazuje rozsiahlu inhibíciu komplementovej kaskády. To má znížiť rozpad červených krviniek. • Liečivo je podávané formou subkutánnej infúzie. • Odporúčaná dávka 1800 mg pegcetakoplanu sa podáva dvakrát týždenne v 1. deň a 4. deň každého liečebného týždňa. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov PNH na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: eculizumab, ravulizumab, pegcetacoplan</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival, celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšenie hladiny Hb • Zmeny v laboratórnych ukazovateľoch • Prelomová hemolýza a závažné nežiaduce cievne udalosti <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM

⁴ **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.

Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

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

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.