

Liečivo rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35572; ATC skupina: L04AG16; ŠÚKL kód: 5244E).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 10.03.2025*

Autori: Mgr. Katarína Gáliková; Mgr. Ivan Piovarči, PhD.; Mgr. Filip Tomek; Daniel Kozák, M. Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo rozanolixizumab (Rystiggo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 31.10.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.11.2024, t.j. termín 10.03.2025. 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 Rystiggo aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Rystiggo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Rystiggo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 10.03.2025** (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/35572>

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

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

Problematika

Myasténia gravis (MG) je zriedkavé nervovosvalové ochorenie, ktoré sa prejavuje ako svalová slabosť a unaviteľnosť. Týka sa svalov ovládaných vôľou. Ako prvé sú obvykle postihnuté okoohybné svaly (tzv. okulárna forma). V priebehu dvoch rokov sa u asi 80% pacientov rozvinie generalizovaná forma (gMG) s postihnutím ďalších svalov (napr. tvárových, prehltacích, dýchacích, svalov krku alebo končatín). Najväčším stavom pri MG je tzv. myastenická kríza – veľmi výrazná slabosť, spojená s neschopnosťou prehltáť a dýchať, ktorá je život ohrozujúca. Príčina MG je autoimunitná. Vzniká ako dôsledok poruchy prenosu signálu medzi nervovým zakončením a svalom. Signál je sprostredkovaný pomocou chemického posla (neurotransmiteru) acetylcholínu (ACh) a jeho receptora (AChR). Pri MG telo produkuje autoprotilátky, ktoré znižujú počet AChR, čo má za následok nedostatočný prenos signálu a svalovú slabosť. V niektorých prípadoch zohrávajú úlohu aj protilátky voči svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK), čo je receptor tiež zohrávajúci úlohu v prenose signálu medzi nervom a svalovým vláknom.

MG postihuje ženy aj mužov a môže vzniknúť v každom veku, ale nástup ochorenia je výrazne častejší u žien do 40 rokov a u mužov po 60. roku. Asi 90 % pacientov reaguje na štandardnú liečbu a dosiahne zlepšenie alebo remisiu. Používa sa symptomatická liečba inhibítormi acetylcholinesterázy (AChEI) a imunosupresívna liečba kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami a tymektómia. Pacienti, ktorí nereagujú adekvátne na štandardnú liečbu, sa označujú ako refraktérni. V akútnych prípadoch alebo pri nedostatočnej účinnosti týchto liečiv je k dispozícii liečba i.v. imunoglobulínom (IVIg) a plazmaferéza (PLEX).

Držiteľ registrácie požiadal 30.10.2024 o úhradu lieku Rystiggo (liečivo rozanolixizumab) pre balenie 140 mg/ml injekčný roztok (sol inj 1x2 ml/280 mg (liek.inj.skl.)) na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis, ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Rystiggo v predmetnej indikácii v 11/2023.

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 rozanolixizumab (liek Rystiggo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis, ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo rozanolixizumab (liek Rystiggo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva rozanolixizumab (liek Rystiggo)?

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"> • Myasthenia gravis • MKCH-10²: G70. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prídavná terapia k štandardnej liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozanolixizumab je hrađený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 3 z iných ako okulárnych symptómov, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo ○ Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo ○ Inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo ○ u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná. • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin a v Univerzitetnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Navrhované preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU). <p>MeSH³: Myasthenia Gravis; Myasthenia Gravis, Generalized</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Rozanolixizumab (ROZA) + štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care, SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ROZA je rekombinantná, humanizovaná monoklonálna protilátka proti neonatálnemu receptoru kryštalizovateľného fragmentu (FcRn). FcRn má úlohu v degradácii patogénnych protilátok voči AchR a MuSK tak, že naviazaním na tieto protilátky predlžuje ich životnosť. ROZA má naviazaním na FcRn blokovat' naviazanie patogénnych protilátok, čím má zvyšovať ich degradáciu a znižovať ich hladinu v tele. <ul style="list-style-type: none"> • Podáva sa 1 dávka týždenne podľa hmotnosti počas 6 týždňov. Ide o injekčný roztok v sile 140 mg/ml určený na subkutánne podanie infúziou. Pacientom s hmotnosťou ≥ 35 až <50 kg sa podáva 280 mg (2 ml), ≥ 50 až <70 kg sa podáva 420 mg (3 ml), ≥ 70 až <100 kg sa podáva 560 mg (4 ml) a pacientom s hmotnosťou ≥ 100 kg sa podáva 840 mg (6 ml) raz za týždeň.

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

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

	<ul style="list-style-type: none"> • SoC pozostáva z kombinácií týchto liečiv: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibítory acetylcholinesterázy – pyridostigmín/neostigmín, používajú sa ako symptomatická liečba v prvej línii u všetkých pacientov. • Kortikosteroidy – kortikosteroidné imunosupresíva, používajú sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími nesteroidnými imunosupresívami. • Nesteroidné imunosupresíva - používajú sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azatioprin ○ Cyklosporín ○ Cyklofosfamid ○ Mykofenolát mofetil ○ Metotrexát ○ Takrolimus <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Rozanolixumab, Standard of care, Pyridostigmine Bromide, Neostigmine, Adrenal Cortex Hormones, Azathioprine, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Mycophenolic Acid, Methotrexate, Tacrolimus</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Ekulizumab + SoC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4k vyprodukovaná v bunkovej línii NS0 rekombinantnou DNA technológiou. • SoC pozostáva z kombinácie liečiv vymenovaných vyššie. <p>Efgartigimod alfa + SoC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod alfa je Fc fragment odvodený od ľudského rekombinantného imunoglobulínu G1 (IgG1) produkovaného v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA. • SoC pozostáva z kombinácie liečiv vymenovaných vyššie. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov refraktérnej formy generalizovanej MG na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Standard of care, eculizumab, efgartigimod alfa</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"> • Odpoveď na liečbu vyhodnotená špecifickými dotazníkmi pre MG <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 (MG-QoL15r⁵)

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.

⁵ **MG-QoL15r** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený pre pacientov s MG

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <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 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie 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:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
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 a medzinárodné odporúčania pre liečbu MG a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- 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.

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [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.