

Liečivo givosiran (Givlaari) na liečbu akútnej hepatálnej porfýrie u dospelých a dospievajúcich pacientov projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35977; ATC skupina: A16AX16; ŠÚKL kód: 3726D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 29.04.2025*

Autori: Mgr. Alena Černáčková, PhD., Mgr. Katarína Colotková, Mgr. Filip Tomek, Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo givosiran (Givlaari) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 20.12.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 21.12.2024), t.j. termín 29.04.2025. 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 Givlaari aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Givlaari je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Givlaari zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 29.04.2025** (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/35977>

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

Akútna hepatálna porfýria (AHP, z angl. acute hepatic porphyria) je zriedkavé ochorenie, zahŕňajúce skupinu 4 vrodených porúch biosyntézy hému. Do skupiny AHP patrí akútna intermitentná porfýria, porfýria z deficitu dehydratázy kyseliny δ -aminolevulovej, hereditárna koproporfýria a porfýria variegata. Pri všetkých AHP dochádza k zvýšenej tvorbe porfyrínov v pečeni a následne tiež k hromadeniu porfyrínov, porfyrinogénov alebo ich prekursorov v tele. Dlhodobé komplikácie súvisiace s AHP a jej liečbou môžu viesť k ochoreniu pečene, chronickému ochoreniu obličiek, periférnej neuropatii, chronickej bolesti a systémovej artériovej hypertenzii. Pacienti trpiaci AHP v porovnaní s bežnou populáciou nemajú zvýšené riziko predčasného úmrtia, s výnimkou zvýšenej mortality kvôli hepatocelulárnemu karcinómu. Všetky AHP sú dedičné ochorenia, postihujúce prevažne ženy, s klinickou manifestáciou najčastejšie medzi 15. a 46. rokom života.

Symptomatická AHP sa prejavuje tzv. akútnymi atakmi. Atak zvyčajne trvá niekoľko dní a predchádza mu vyvolávajúci faktor spojený so zvýšenou potrebou hému – užitie nevhodného lieku, hormonálne zmeny, fyzická námaha, alkohol, infekcie, stres, alebo hladovanie. Pre ataky sú typické bolesti brucha, koliky, nevoľnosť a zvracanie, zápcha, tachykardia a hypertenzia a príznaky poškodenia nervového systému (zmätenosť, úzkosť, strata pamäte, poruchy vedomia, svalová slabosť). Medzi jednotlivými atakmi pacienti väčšinou subjektívne nepociťujú žiadne ťažkosti. Väčšina pacientov s AHP je asymptomatických a ataky sa u nich nevyskytujú. Prevalencia symptomatických pacientov s AHP v Európe sa odhaduje na 1 : 100 000. Akútne ataky sa u symptomatických pacientov môžu objaviť niekoľkokrát za život, približne 8 % symptomatických pacientov má však ataky minimálne 4x ročne (tzv. rekurentní pacienti).

Stratégia liečby pacientov s AHP spočíva v liečbe akútnych atakov, prevencii vzniku ďalšieho ataku, dlhodobom sledovaní pacientov a v liečbe komplikácií. Pri závažných atakoch vyžadujúcich hospitalizáciu je dostupná farmakoterapia hemínom. Prevencia vzniku atakov aktuálne pozostáva predovšetkým z režimových opatrení a vyhýbaniu sa známym spúšťačom akútnych atakov.

Držiteľ registrácie požiadal 20.12.2024 o úhradu lieku Givlaari (liečivo givosiran) pre balenie sol inj 1x1 ml/189 mg (liek.inj.skl.) na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s AHP s minimálne 2 atakmi v priebehu posledných 6 mesiacov s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Givlaari v predmetnej indikácii v 01/2020.

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 givosiran (liek Givlaari) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých a dospievajúcich pacientov s AHP na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo givosiran (liek Givlaari) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva givosiran (liek Givlaari)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	Diagnóza: <ul style="list-style-type: none"> • Akútna hepatálna porfýria • MKCH-10²: E80.2 Populácia podľa EMA: <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí a dospievajúci pacienti vo veku 12 rokov a starší s akútnou hepatálnou porfýriou. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou hepatálnou porfýriou (AHP) s minimálne 2 atakmi v priebehu posledných 6 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. MeSH ³ : Porphyria, Acute Intermittent; Coproporphyria, Hereditary; Porphyria, Variegata; Porphyria, Acute Hepatic
Intervencia (z angl. I ntervention)	Givosiran (GIVO) + najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care) <ul style="list-style-type: none"> • GIVO je syntetická malá interferujúca ribonukleová kyselina s dvojitém vláknom (siRNA, z angl. small interfering ribonucleic acid), ktorá spôsobuje degradáciu cieľového vlákna mediátorovej RNA (mRNA, z angl. messenger RNA) pre ALAS1 v hepatocytoch prostredníctvom RNA interferencie, a tak znižuje hladiny indukovanej pečenej ALAS1 mRNA na normálne hodnoty. Následné zníženie hladiny cirkulujúcich neurotoxických medziproduktov (kyseliny δ-aminolevulovej a porfobilinogénu), má viesť k redukcii výskytu atakov a ďalších prejavov AHP. Odporúčaná dávka GIVO je 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne podávaná vo forme subkutánnej injekcie. • BSC predstavuje štandardnú starostlivosť poskytovanú pacientom s AHP a zahŕňa dodržiavanie režimových opatrení s cieľom eliminovať všetky možné vyvolávajúce faktory atakov, ako aj mix farmakologických možností na potlačenie širokého spektra symptómov sprevádzajúcich AHP v období ataku, ako aj v období medzi atakmi. MeSH: givosiran
Komparátor (z angl. C ontrol)	BSC Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov AHP na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidity <ul style="list-style-type: none"> • Miera výskytu atakov u pacientov s AHP • Potreba podávania hemínu u pacientov s AHP • Hladiny kyseliny δ-aminolevulovej a porfobilinogénu v moči u pacientov s AHP

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby žliaz s vnútorným vylučovaním, výživy a premeny látok \(E00 - E90\)](#)

³ **MeSH** z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
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
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

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.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované AGA⁵ 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.

⁵ [AGA](#), z angl. American Gastroenterological Association

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.