

# Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

**Číslo žiadosti:**

26295, 26296, 26297

**ATC skupina:**

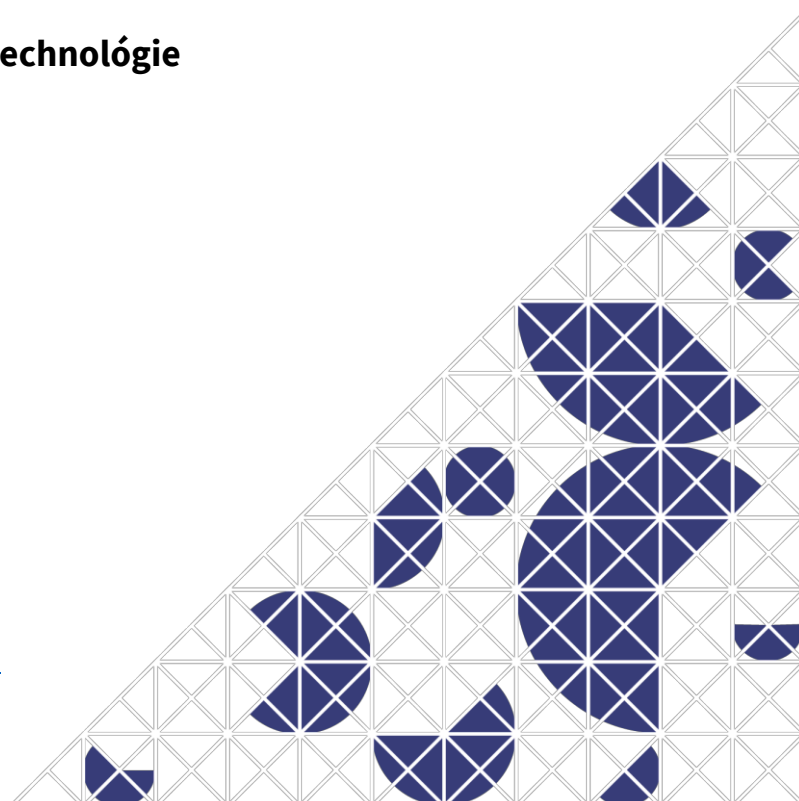
B02BX06

**ŠÚKL kód:**

7245C, 7246C, 7247C

**Publikované dňa:**

20.02.2023

**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  
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 22A/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritéria .....	9
2. Metóda .....	11
2.1. Výskumné podotázky.....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	12
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie .....	12
3. Úvod .....	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	14
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	22
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	35
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	42
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	42
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	48
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	50
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	51
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	51
6.2. Základný scenár predložený DR .....	51
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	52
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	54
7.1. Etická analýza .....	54
7.2. Organizačné aspekty .....	55
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	56
7.4. Právne aspekty.....	57
8. Zdroje .....	59
9. Apendix .....	62
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	62
9.2. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	72
9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	77

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria .....	9
Tabuľka 2: Formy hemofílie A podľa závažnosti .....	14
Tabuľka 3: Evidencia hemofílie v Národnom registri hemofílie, údaje k 01/2023 .....	16
Tabuľka 4: Odporúčaná liečba podľa WFH postupov pri akútnom krvácaní.....	19
Tabuľka 5: Liečba krvácania u pacientov s hemofíliou A s inhibítorm FVIII na Slovensku.....	19
Tabuľka 6: Protokoly imunotolerančnej liečby .....	20
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 8: Výsledky klinických štúdií HAVEN 1 a HAVEN 2 v ukazovateli mortalita .....	31
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 1 v ukazovateli ABR v skupine s profylaxiou EMI (A) v porovnaní so skupinou bez profylaxie (B) u pacientov vo veku $\geq 12$ rokov po predchádzajúcej epizodickej BPA. ....	31

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 2 v ukazovateli ABR vo všetkých skupinách s profylaxiou EMI u pacientov vo veku < 12 rokov s predchádzajúcou BPA. ....	33
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 2 v ukazovateľoch ABR v rámci dlhodobého sledovania pre jednotlivé skupiny A, B a C s profylaxiou EMI v rôznych dávkovacích režimoch.....	33
Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 1: Intraindividuálne porovnanie ABR-TB pri profylaxii EMI v porovnaní s predchádzajúcou e/p BPA (pacienti z NIS). ....	34
Tabuľka 13: Výsledky ITC: porovnanie celkovej ročnej miery krvácania (ABR), rate ratio (95% interval spoľahlivosti) .....	35
Tabuľka 14: Výskyt nežiadúcich účinkov v jednotlivých ramenách v klinickej štúdii HAVEN 1.....	37
Tabuľka 15: Hodnoty utilít použité v modeli, podľa liečby .....	44
Tabuľka 16: Náklady na profylaxiu EMI a aPCC podľa DR.....	45
Tabuľka 17: Náklady na zastavenie prelomového krvácania podľa DR.....	46
Tabuľka 18: Výpočet miery odpadu (zostatku) EMI a aPCC pri rôznej váhe pacientov .....	47
Tabuľka 19: Náklady na nežiaduce účinky.....	47
Tabuľka 20: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	48
Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	49
Tabuľka 22: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	49
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	51
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	52
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 1., rozpočítané na roky .....	53
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 1 rozpočítané na obdobia .....	53
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 2, rozpočítané na roky.....	53
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 2, rozpočítané na obdobia .....	53

## Obrázky

Obrázok 1: Dizajn štúdie HAVEN 1.....	30
Obrázok 2: Celkový súhrn nežiadúcich účinkov v klinickej štúdii HAVEN 1.....	37
Obrázok 3: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii HAVEN 2.....	37
Obrázok 4: Zhrnutie NÚ počas trvania štúdie HAVEN 4 u predĺženej kohorty.....	38

## Použité skratky

ABR	Ročný výskyt epizód krvácania, z angl. annual bleeds rate
ABR-AB	Ročná miera všetkých epizód krvácania, z angl. annual rate of all bleeds
ABR-JB	Ročná miera epizód krvácania do kĺbov, z angl. annual rate of joint bleeds
ABR-SB	Ročná miera spontánnych epizód krvácania, z angl. annual rate of spontaneous bleeds
ABR-TB	Ročná miera liečených epizód krvácania, z angl. annual rate of treated bleeds
ABR-TJB	Ročná miera epizód krvácania do cieľového t. j. iba jedného kĺbu, z angl. annual rate of target joint bleeds
Adapted	Dotazník na zhodnotenie kvality života pri hemofílii určený pre deti s inhibítorom vo veku < 12 rokov, z angl.
InhibQoL	Health-Related Quality of Life in Haemophilia Patients with Inhibitors
ADR	Závažné nežiaduce reakcie na liek, z angl. adverse drug reactions
	Konzentrát aktivovaných faktorov protrombínového komplexu, z angl. activated prothrombin complex concentrate
aPCC	
BPA	Bypassové prípravky, z angl. bypassing agents
BU	Bethesda jednotky, z angl. Bethesda units
	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve, z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CADTH	
CFC	Konzentrát faktorov zrážania, z angl. clotting factor concentrate
CI	Interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval
CNS	Centrálny nervový systém
ČR	Česká republika
CST	Trombóza kavernózneho sínusu, z angl. cavernous sinus thrombosis
CVS	Odbor choriových kľkov, z angl. Chorionic villus sampling
DIK	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia
DR	Držiteľ registrácie

eBPA	Epizodická bypasová liečba Európske hemofilické centrum komplexnej starostlivosti, z angl. European Haemophilia Comprehensive
EHCCC	Care Centre
EHTC	Európske hemofilické liečebné centrum, z angl. European Haemophilia Treatment Centre
EMI	Emicizumab
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERN	Európska referenčná sieť, z angl. European Reference Network
GIT	Gastrointestinálny trakt
Haem-A-QoL	Dotazník na zhodnotenie kvality života pri hemofilii určený pre dospelých pacientov, z angl. Haemophilia-specific Quality of Life
Haemo-QoL-SF	Dotazník na zhodnotenie kvality života pri hemofilii určený pre deti vo veku $\geq 8$ rokov až $< 12$ rokov, z angl. Haemophilia-Quality of Life-Short Form
HEM	Hematológ
HJHS	Skóre hodnotiace klinický stav pohybového aparátu (kĺbov), z angl. Hemophilia Joint Health Score
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím, z angl. Health Related quality of Life
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health technology assesment
HTO	Hematologicko-transfuziologické oddelenie
IQR	Interkvartilové rozpätie, z angl. interquartile range
IQWiG	Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve, z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITI	Imunotolerančná liečba, z angl. Immune tolerance induction
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IU	Medzinárodné jednotky, z angl. International units
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Headings
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Magnetická rezonancia, z angl. Magnetic resonance imaging
MZSR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHC	Národné hemofilické centrum Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care
NICE	Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIS	Neintervenčná štúdia, z angl. non-interventional study
NÚ	Nežiadúce účinky
O.D.	Liečba podľa potreby, z angl. "on demand"
OS	Celkové prežívanie, z angl. overall survival
pBPA	Profylaktická bypasová liečba
pEMI	Profylaxia emicizumabom
SMR	Štandardizovaná miera úmrtnosti
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
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**

- **vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Hemlibra v požadovanej indikácii „pri profylaxii u pacientov vo všetkých vekových skupinách s Hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom faktora VIII“.**
- **zvážiť úpravu indikačného obmedzenia:**
  - v súlade s hodnotením českého SÚKL zúžiť populáciu iba na silných responderov, t.j. pacientov s vysokým titrom inhibítora FVIII (titer inhibítora >5,0 BU/ml) z dôvodu inklúzy kritérií štúdií HAVEN 1 a 2,
  - aby liečba emicizumabom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

### Odôvodnenie

- **Hemofília typu A je pomerne vzácné nevyliciteľné dedičné ochorenie postihujúce predovšetkým mužov, ktoré sa prejavuje poruchou zrážania krvi. Pacienti s hemofíliou krvácajú po poranení alebo pri operácii dlhšie ako zdraví ľudia.** Môže u nich dochádzať aj k spontánnemu krvácaniu do kĺbov alebo svalov, ktoré sa objavuje bez zjavnej príčiny, či po malom úraze. V niektorých prípadoch môže byť však krvácanie i život ohrozujúce, hlavne vtedy, keď zasahuje centrálny nervový systém, tráviaci trakt alebo dýchacie cesty. U ťažších hemofilikov častokrát dochádza ku krvácaniu, ktoré sa označuje ako spontánne, bez zjavnej príčiny. Približne u 30% pacientov sa vyvinú inhibítory proti faktoru VIII (FVIII), ktoré neutralizujú podávaný FVIII a robia liečbu neúčinnou.
- **Klinický prínos profylaxie emicizumabom (EMI) nebol preukázaný v priamom porovnaní v štúdiu HAVEN 1 z dôvodu chýbajúceho kontrolného ramena s komparátorom - profylaxiou aPCC.** Prínos bol preukazovaný a preukázaný v HAVEN 1 iba voči epizodickej liečbe BPA (eBPA). **V nepriamom porovnaní (ITC) profylaxia EMI voči profylaxii BPA (resp. iba aPCC, viď diskusia) dosiahla štatisticky významné zlepšenie miery krvácajúcich epizód.** Podľa výsledkov ITC mali pacienti s profylaxiou EMI približne 3-násobne nižší výskyt krvácajúcich epizód než pacienti s profylaxiou BPA, relatívna miera ABR pre EMI vs BPA bola 0,36 (95% CI: 0,32;0,40).
- **Celková tolerovateľnosť liečby EMI bola dobrá, bez výskytu závažných nežiaducich účinkov. Chýbajú dáta v komparatívnej bezpečnosti EMI voči relevantnému komparátoru aPCC,** ale z naivného nepriameho porovnania nepredpokladáme horší bezpečnostný profil EMI.
- **Spôsob aplikácie EMI je pre pacientov výrazne priaznivejší, než aplikácia komparátora. Dáta hodnotiace vplyv liečby EMI na kvalitu života pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII sú dostupné iba voči eBPA. Porovnanie s relevantným komparátorom chýba.** Kvalita života hodnotená u pacientov s predchádzajúcou a následnou eBPA preukázali, že po profylaxii liečivom EMI došlo k signifikantnému zlepšeniu kvality života. Hodnoty pre kvalitu života, ktoré DR používa v modeli, pochádzajú z intraindividuálnej historickej kontroly, teda sú zaťažené veľkou neistotou.
- **Kvalitu dôkazu o benefite profylaxie EMI voči profylaxii aPCC NIHO považuje za nízku. Dáta sú zaťažené veľkou neistotou, plynúcou z neprítomnosti kontrolného ramena v štúdiu HAVEN 1, ktoré by zahrňalo relevantný komparátor - pacientov s profylaxiou aPCC.** Výsledky založené na historickej intraindividuálnej kontrole sú zaťažené vysokou neistotou. Neistotu spôsobuje aj nedostatok informácií o metodike ITC a nekonzistentný opis ITC a jeho výsledkov zo strany DR.
- **EMI pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti v populácii pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII.** DR predložil ekonomický model založený na výsledkoch pri 29,3 týždňovom mediáne sledovania pacientov liečených profylaxiou EMI v štúdiu HAVEN 1. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol EMI voči profylaktickej liečbe aPCC prínos QALY v hodnote ■■■ pri nižších nákladoch o ■■■ eur, teda bol dominantný. V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO preukázal EMI klinický prínos voči profylaktickej liečbe aPCC (+■■■ QALY), pri nižších nákladoch o ■■■ eur, EMI je tak dominantný. V modeli zostáva viacero zdrojov neistoty, ktorú však vzhľadom na výrazne dominantný výsledok EMI voči aPCC nie je nutné zohľadniť v dodatočnej zľave.

- **Pri navrhovanej úhrade EMI predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Hemlibra v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur.** Vzhľadom na to, že veľká časť predmetnej populácie v súčasnosti užíva liek Hemlibra na výnimku ZP, NIHO vytvoril 2 scenáre z pohľadu nákladov na nahrádzanú liečbu. Čistý dopad v tretí rok od kategorizácie v Scenári 1, t.j. bez zohľadnenia súčasnej úhrady lieku Hemlibra na výnimku v nahrádzanej liečbe, odhadujeme ako úsporu vo výške ■ mil. eur. V Scenári 2, t.j. so zohľadnením úhrady Hemlibra na výnimku v nahrádzanej liečbe, odhadujeme ako náklad vo výške ■ mil. eur.
- **Liek Hemlibra je v súčasnosti hradený na výnimku ZP, podľa vyjadrenia odborníka A u 5 pacientov.** Výška úhrady na výnimku je nižšia než úhrada, ktorú navrhuje DR v rámci hodnotenej žiadosti o kategorizáciu.

#### **Poznámka**

- Kritéria 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

Podanie žiadosti o kategorizáciu	7.9.2022 (deň doplnenia dokumentov na portáli Kategorizácia)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	8.9.2022
Zverejnenie projektového protokolu	29.11.2022
Prerušenie konania č. 1	14.12.2022 – 11.1.2023 (13.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 11.1.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	25.1.2023 – 31.1.2023 (24.1.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 31.1.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	20.2.2023
Celkové trvanie hodnotenia	130 dní



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. <b>P</b>opulation)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofília A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom faktora VIII u pacientov vo všetkých vekových skupinách.</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: D66.-</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Hemophilia A</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom faktora VIII a s ťažkou hemofíliou (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom faktora VIII.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ)</li> <li>• Návrh spôsobu úhrady: I</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. <b>I</b>ntervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emicizumab</b> je humanizovaná monoklonálna, modifikovaná imunoglobulín G4 (IgG4) protilátka s bišpecifickou štruktúrou, ktorá sa viaže na FIXa a FX, a tým napodobuje kofaktorovú funkciu FVIII u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom alebo bez inhibítora.</li> <li>• Emicizumab sa podáva formou subkutánnej injekcie. Nasycovacia dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne.</li> <li>• DR žiada o kategorizáciu liečiva <b>pri profylaxii krvácania</b>.</li> </ul> <p>MeSH: emicizumab</p>
<p>Komparátor (z angl. <b>C</b>ontrol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>aPCC</b> (liek FEIBA) je indikovaný na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A a prítomným inhibítorom faktora VIII, a bol zaradený do ZKL dňa 15.2.2022.</li> </ul> <p>MeSH: prothrombin complex concentrates</p>
<p>Ukazovatele (z angl. <b>O</b>utcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Celkové prežívanie</b> (overall survival, <b>OS</b>)</li> </ul>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>2</sup> Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ročný výskyt epizód krvácania</b> (annual bleeds rate; <b>ABR</b>)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EQ-5D-5L<sup>3</sup> a dotazník Haem-A-QoL<sup>4</sup>, Haemo-QoL-SF<sup>5</sup> a Adapted InhibQoL<sup>6</sup></li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiaduce účinky 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 porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>3</sup> EQ-5D-5L = medzinárodný dotazník na zhodnotenie kvality života pacientov (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; dotazník má 5 dimenzií a 5 úrovní).

<sup>4</sup> Haem-A-QoL = dotazník na zhodnotenie kvality života pri hemofílii určený pre dospelých pacientov (z angl. Haemophilia-specific Quality of Life).

<sup>5</sup> Haemo-QoL-SF = dotazník na zhodnotenie kvality života pri hemofílii určený pre deti vo veku  $\geq 8$  rokov až  $< 12$  rokov (z angl. Haemophilia-Quality of Life-Short Form).

<sup>6</sup> Adapted InhibQoL = dotazník na zhodnotenie kvality života pri hemofílii určený pre deti s inhibítorom vo veku  $< 12$  rokov (z angl. Health-Related Quality of Life in Haemophilia Patients with Inhibitors).

## 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 WFH a odporúčania UpToDate a MZSR.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>7</sup>, IQWiG<sup>8</sup>, SÚKL<sup>9</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (CADTH<sup>10</sup>).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

<sup>7</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>8</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care

<sup>9</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv

<sup>10</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

## 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 hodnotených 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.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 9.12.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od IQWiG a CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 9.12.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Boli nájdené štyri relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované dvoma hodnotiteľmi (ZVK a KK) a kontrolované ďalšími dvoma (MP a DK).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [niho.sk](https://niho.sk) dňa 29.11.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (24.11.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Národného hemofilického centra a Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti a hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre hematológiu. Pre získanie ďalšieho odborného vstupu sme oslovili štyroch krajských odborníkov MZ pre hematológiu (všetkých s výnimkou zástupcu pre bratislavský kraj, keďže v Bratislave pôsobí aj hlavný odborník MZ). Do hodnotenia sa zapojil dvaja odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 24.11.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociáciu na ochranu práv pacienta, Slovenské hemofilické združenie). Do hodnotenia sa zapojilo Slovenské hemofilické združenie (SHZ).

## Vysvetlenie ku 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. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní 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. Úvod

### 3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre 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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

#### 3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

##### Predmetné ochorenie (A0002) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11]

Hemofília je geneticky podmienené ochorenie prejavujúce sa poruchou zrážanlivosti krvi a krvácanými stavmi. Ide o ochorenie s recesívnym typom dedičnosti viazanej na pohlavný chromozóm X, čo znamená, že postihnutí sú prevažne muži. Ženy sú prenášačkami ochorenia, choroba sa u nich zvyčajne neprejavuje. Rozlišujú sa dva typy vrodenej hemofílie – hemofília A a hemofília B. Hemofília A je následkom mutácie génu F8, ktorá vedie k nedostatočnej tvorbe koagulačného faktora VIII (FVIII). V prípade hemofílie B mutácia génu F9 spôsobuje nedostatok koagulačného faktora IX (FIX). Najčastejším typom hemofílie je hemofília A. Predstavuje 85 % všetkých pacientov s hemofíliou, kým hemofília B tvorí približne 15 % z celkového počtu chorých [1].

Klinické príznaky sa prejavujú najmä spontánnym krvácaním do kĺbov, svalov, orgánov gastrointestinálneho traktu a centrálného nervového systému. Bez správne zvolenej liečby vedie krvácanie do kĺbov a svalov ku vzniku degeneratívnych kĺbových zmien, k tzv. progresívnej artropatii a k atrofii svalstva (najmä končatinového). U hemofilika je bežné kolísanie hladiny koagulačných faktorov. Hemofília sa klasifikuje podľa zvyškovej aktivity defektného koagulačného faktora a symptómov na tri formy: mierna, stredne ťažká a ťažká [Tabuľka 2] [2, 3, 4].

Tabuľka 2: Formy hemofílie A podľa závažnosti

Forma	Podiel koagulačného faktora	Koncentrácia faktora (ml)	Symptómy
Normálna hladina	50 % - 100 %	0,50 – 1,5 IU	Bez prejavov krvácania
Mierna forma	5 % – 40 %	0,05 – 0,40 IU	Iba po úraze a operácii
Stredne ťažká forma	1 % – 5 %	0,01 – 0,05 IU	Značné krvácanie po úraze, operácii
Ťažká forma	< 1 %	< 0,01 IU	Časté spontánne krvácanie

Zdroj: [2, 3, 4]

Závažnosť krvácania závisí od formy hemofílie. U pacientov s ľahkou a stredne závažnou formou hemofílie sú krvácané stavy najčastejšie spojené s úrazmi a chirurgickými zákrokmi. U ťažších hemofilikov častokrát dochádza ku krvácaniu, ktoré sa označuje ako spontánne, bez zjavnej príčiny. Spontánne krvácanie sa nikdy nedá predvídať a nedá sa mu predísť [5]. Pacienti s hemofíliou majú o 1,2 – 1,7 krát vyššiu mortalitu v porovnaní so zdravými jedincami [6]. S komplikáciami nie sú spojené len krvácané stavy, ale aj samotná liečba hemofílie. Najväčším nežiaducim následkom substitučnej liečby je vytvorenie alloprotilátok (inhibítorov), ktoré neutralizujú podávaný FVIII a robia liečbu neúčinnou. Inhibítory vznikajú prevažne pri pacientoch s ťažkým stupňom hemofílie A, pričom

môžu predstavovať 10 – 30 % prípadov. Nie všetky protilátky proti faktoru VIII pôsobia však ako inhibítory. Výskyt ne-neutralizujúcich protilátok namierených proti koagulačným faktorom možno pozorovať u pacientov s hemofíliou, ako aj v zdravej populácii [7, 8].

Inhibičné protilátky sa vyvíjajú približne u 30 % predtým neliečených pacientov s hemofíliou A (liečených iba „on demand“), z nich sa 79 % vyskytuje počas prvých 20 expozícií a zvyšok 21 % počas prvých 75 expozícií. Expozícia je definovaná ako akékoľvek 24-hodinové obdobie, počas ktorého sa podáva produkt obsahujúci FVIII. Výskyt inhibítorov FVIII pri miernej a stredne ťažkej hemofílii A je potvrdený v 5 % – 10 % pacientov, pričom zvyčajne ide o pacientov vo vyššom veku a po intenzívnej expozícii FVIII. Vo väčšine prípadov ide o inhibítory FVIII s nízkou odozvou; prítomnosť vysoko reagujúcich inhibítorov FVIII je u takýchto pacientov menej častá. Väčšina prípadov miernej a stredne ťažkej hemofílie A s inhibítorom FVIII je spôsobená mutáciami, ktoré sú vo všeobecnosti asociované prítomnosťou inhibítorov FVIII s nízkou odozvou (<5,0 BU/ml) [12].

Priemerná stredná dĺžka života u ľudí s ťažkou a mierne/stredne ťažkou hemofíliou je 63 rokov, resp. 75 rokov v porovnaní so 78 rokmi u celkovej populácie [9].

### **Cieľová populácia (A0007, A0023) [1, 10]**

Cieľovou populáciou, pre ktorú DR úhradu žiada sú pacienti vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII. Pri odhade počtu pacientov sa DR odvoláva na údaje z NHC (Národné hemofilické centrum) z roku 2022, kde počet pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII je na úrovni 5 pacientov; z toho 4 pacienti sú vo veku do 18 rokov 1 pacient vo veku nad 18 rokov. V rámci výzvy č.1 sme DR vyzvali o aktualizáciu a doplnenie údajov o počte pacientov aktuálne evidovaných a liečených v NHC za rok 2022 s diagnózou hemofílie typu A s inhibítorom FVIII. Z predloženej dokumentácie, ktorú DR doplnil vyplýva, že za rok 2022 je v NHC evidovaných dovedna 564 pacientov s hemofíliou A, z toho 7 pacientov (1,2%) tvoria pacienti s hemofíliou A s inhibítorom FVIII, pričom všetci pacienti sú evidovaní ako ťažkí. 3 pacienti starší ako 12 rokov sú liečení liekom Feiba (1 pacient profylakticky, 2 pacienti „on demand“); 3 pacienti starší ako 12 rokov sú liečení liekom NovoSeven (1 pacient profylakticky, 2 pacienti „on demand“), 1 pacient starší ako 12 rokov je liečený liekom Elocta (rekombinantný FVIII s predĺženým účinkom biologického polčasu rozpadu) a 3 pacienti sú liečení na výnimku liekom Hemlibra (2 pacienti mladší ako 12 rokov; 1 pacient starší ako 12 rokov).

V roku 2020 podľa WFH (World Federation of Hemophilia) bola globálne hemofília A zaznamenaná u 165 379 pacientov. Hemofília sa častejšie vyskytuje u mužských potomkov rodiny, pričom podľa prieskumu WFH z roku 2020 bolo zastúpenie mužov 90 %. U žien sa hemofília vyskytuje len extrémne zriedkavo. Incidencia hemofílie A (všetky formy) sa odhaduje na 24,6 prípadov na 100 000 narodených chlapcov, pričom incidencia ťažkej hemofílie A je na úrovni 9,5 prípadov na 100 000 narodených chlapcov. Z hľadiska závažnosti ochorenia je zastúpenie ťažkého stupňa ochorenia v populácii mužov z vysokopříjmových krajín najvyššie (45,5 %). U žien prevláda (89,91 %) ľahký stupeň hemofílie A [10].

V roku 2020 SR reportovala pre WFH 6 pacientov s hemofíliou A s inhibítorom [10]. S celkovou prevalenciou 11:100 000 sa Slovensko zaraďuje medzi rozvinuté krajiny s dobrou úrovňou diagnostiky a evidencie tohto ochorenia [1]. V roku 2020 bolo podľa WFH liečených liekom Hemlibra v ČR 15 pacientov s inhibítormi FVIII a 9 pacientov bez inhibítorov FVIII. Pre SR to boli v tom čase 2 pacienti s inhibítormi FVIII a 1 pacient bez inhibítorov FVIII [10].

Odborník A sa vyjadril, že v súčasnosti je v Národnom registri hemofílie (r. 2023) evidovaných celkovo 564 pacientov s hemofíliou A, z toho 1,2% (7 pacientov) sú pacienti s hemofíliou A s inhibítorom FVIII. Všetci títo pacienti sú zároveň pacienti s ťažkým stupňom hemofílie, viď Tabuľka 3. Tieto údaje sú v súlade s údajmi, ktoré doplnil DR v rámci výzvy č.1. Odborník A zároveň zdôraznil, že najnovšie údaje z WFH Survey liečby hemofílie z r. 2021 demonštrujú rýchlo sa šíriace používanie EMI v rozvinutých krajinách sveta, pričom 10-40% z nich tvoria pacienti s inhibítorom FVIII [11]. V Českej republike je podľa odborníka A liečba EMI dostupná u 15 pacientov s inhibítorom FVIII. Na Slovensku dostáva podľa odborníka A EMI zatiaľ 5 pacientov s inhibítorom FVIII (povolenie na základe výnimky).

Odborník A predpokladá na Slovensku spočiatku cca 40 pacientov vhodných na liečbu EMI v oboch indikáciách (t.j. aj pacientov bez inhibítora). Odborník B odhaduje 15 pacientov. Podrobnejšie sa výpočtu cieľovej populácie venujeme v časti 6.

Tabuľka 3: Evidencia hemofílie v Národnom registri hemofílie, údaje k 01/2023

Stupeň hemofílie	Počet	Počet pacientov, ktorí dostávajú liečbu	Počet pacientov s inhibítorom
Ťažký	250	242 (97%)	7 (3%)
Stredne ťažký	93	59 (63%)	0
Ľahký	221	61 (28%)	0
<b>Spolu</b>	<b>564</b>	<b>362 (64%)</b>	<b>7 (1,2%)</b>

Zdroj: vstup odborníka A

### 3.1.2. Charakteristika ochorenia

#### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [12]

Kedže hemofília A je gonozomálne recesívne ochorenie viazané na X chromozóm, najväčšími rizikovými faktormi pre vznik tohto ochorenia sú pohlavie a genetická predispozícia. Dievčatá sú postihnuté hemofíliou iba výnimočne. Významnými rizikovými faktormi, ktoré vedú ovplyvniť, prípadne zhoršiť priebeh ochorenia sú úrazy, poranenia, operácie, trhanie zuba, ako aj stres, ktorý vedie k výkyvom koncentrácie faktora VIII v plazme. V neposlednej miere limitácia a veľká vzdialenosť centier monitorujúcich a poskytujúcich imunotolerančnú (ITI) alebo bypassovú (BPA) liečbu u pacientov s inhibítorom faktora VIII môžu mať negatívny vplyv na charakter aj priebeh ochorenia.

S hemofíliou A s inhibítorm FVIII sa častejšie stretávame u osôb s ťažkou hemofíliou A ako u osôb so stredne ťažkou alebo miernou formou ochorenia [12]. Medzi ďalšie rizikové faktory tvorby inhibítorov pri hemofílii A patria:

- rodinná anamnéza prítomnosti inhibítorov
- rasa - africký, hispánsky pôvod
- genotyp - genetické varianty, ako je typ mutácie a polymorfne imunitné regulačné gény
- vystavenie sa faktorom vysokej intenzity počas predchádzajúcej liečby (napr. intenzívna substitučná liečba pri závažnom včasnom krvácaní, krvácanie do centrálného nervového systému, operácia alebo trauma)
- typ podávaného produktu (t. j. z plazmy odvodený FVIII CFC [koncentrát faktora zrážanlivosti; clotting factor concentrate] s/bez von Willebrandovho faktora, alebo rekombinantný FVIII CFC) môže prispieť k riziku vzniku inhibítorov u pacientov s hemofíliou; toto tvrdenie však nie je stále vedecky potvrdené a tým pádom zostáva kontroverzné [12]

#### Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [4, 12]

Hemofília A je nekuratívne ochorenie, prejavujúce sa najmä spontánnym krvácaním do kĺbov, svalov, orgánov gastrointestinálneho traktu (GIT) a centrálného nervového systému (CNS). Závažnosť krvácania závisí od formy hemofílie. U pacientov s ľahkou a stredne závažnou formou hemofílie sú krvácaivé stavy najčastejšie spojené s úrazmi a chirurgickými zákrokmi. U ťažších hemofilikov častokrát dochádza ku krvácaniu, ktoré sa označuje ako spontánne, bez zjavnej príčiny. Spontánne krvácanie sa nikdy nedá predvídať a nedá sa mu predísť. Všetci pacienti s potvrdenou hemofíliou A si vyžadujú liečbu. Bez liečby vedie krvácanie do kĺbov a svalov ku vzniku degeneratívnych zmien v kĺboch, k tzv. progresívnej artropatii a k atrofii svalstva (najmä končatinového); v prípade krvácania do CNS, GIT a hrdla až k smrti pacienta. Aj jediné krvácanie môže viesť k život ohrozujúcemu stavu alebo trvalému oslabujúcemu ochoreniu kĺbov [4, 12].

#### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]

Medzi dominantné symptómy hemofílie A patria veľké modriny, krvácanie do svalov a kĺbov, spontánne krvácanie (náhle krvácanie vo vnútri tela bez jasného dôvodu), dlhodobé krvácanie po poranení, odstránení zuba alebo po operácii. Krvácanie do svalu alebo kĺbu sa prejavuje lokálnou bolesťou, opuchom, stuhnutosťou a ťažkosťami s použitím svalu alebo kĺbu. Medzi najčastejšie postihnuté kĺby patria koleno, členok a lakeť. Opakované krvácanie môže spôsobiť ďalšie zdravotné problémy, ako je artritída. To môže sťažiť chôdzu alebo jednoduché činnosti. Kĺby rúk však pri hemofílii zvyčajne postihnuté nebývajú [13].



Približne u 30 % pacientov s hemofíliou A je aplikácia faktora VIII spojená s tvorbou inhibičných protilátok voči faktoru VIII [14]. Na zastavenie krvácania u pacientov s inhibítormi sa preto používajú tzv. **bypassové prípravky** (rekombinantný faktor VIIa [rFVIIa], koncentrát aktivovaných faktorov protrombínového komplexu [aPCC]). Za účelom eradikácie inhibítora sa podáva **imunotolerančná liečba (ITI)**, ktorá spočíva v dennej aplikácii stredných alebo vysokých dávok koncentrátu FVIII s cieľom navodiť opätovnú tolerovateľnosť FVIII a obnoviť možnosť špecifickej liečby a profylaxie. Hoci je nahradenie faktora VIII účinné, pre pacienta predstavuje vysokú liečebnú záťaž kvôli potrebe intravenózne aplikácie s frekvenciou niekoľkokrát za týždeň [14]. V mieste aplikácie dochádza často k bolestivej penetrácii kože a miesto po aplikácii vykazuje sčervenanie, bolesť a možný vznik infekcie. Navyše bypassova liečba si vyžaduje vyššiu frekvenciu podávania (v prípade aPCC 15-20 minútový interval infúzie) z dôvodu kratšieho biologického polčasu rozpadu preparátu (8-12 hodín pre FVIII v porovnaní s 2-3 hodinami pre rFVIIa a 4-7 hodinami pre aPCC) [15, 16, 17]. Táto liečebná záťaž má významný, negatívny vplyv na fyzické a emocionálne zdravie pacienta a výrazne vplýva na kvalitu života pacienta. Zároveň, u detských pacientov si liečba vyžaduje prítomnosť sprevádzajúcej osoby pri ceste do zdravotníckeho centra na podanie liečby, ktoré môže trvať aj niekoľko hodín.

Deti a dospelí s perzistentnými inhibítormi FVIII majú zvyčajne vyššiu mieru hospitalizácie [18], vyššie náklady na liečbu [19], ako aj vyššiu úmrtnosť v porovnaní s pacientami bez inhibítora FVIII [20]. Miera úmrtnosti pacientov s inhibítormi FVIII s miernou a stredne ťažkou hemofíliou A je päťkrát vyššia ako u pacientov bez inhibítora FVIII [20]. Vývoj nových nefaktorových substitučných terapií môže túto záťaž v budúcnosti znížiť.

Slovenské hemofilické združenie (SHZ) uvádza, že choroba sa najčastejšie prejaví krvácaním v 1. roku života, u mnohých pacientov aj pred 1. rokom života (pri narodení, po prvom očkovaní, po minimálnom úraze). Po prvom roku života sa objavujú časté krvácania do kĺbov (30-50x za rok), ktoré pri nedostatočnej alebo neúčinnnej liečbe vedú rýchlo k trvalému a ťažkému invalidizujúcemu poškodeniu kĺbov. Časté sú aj iné krvácania, najnebezpečnejšie sú do vnútorných orgánov a mozgu. V čase akútneho krvácania do kĺbov je u pacientov prítomné výrazné obmedzenie pohyblivosti kĺbu až nehybnosť, pacienti sú odkázaní na pomoc pri všetkých základných životných funkciách (pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave), ktorú zabezpečujú príbuzní: rodičia, neskôr súrodenci, partnerky a deti. SHZ zároveň uvádza, že choroba ovplyvňuje aj kvalitu života príbuzných (neustály strach o dieťa a jeho život, stres pri krvácaných príhodách), pretože musia byť stále k dispozícii pre pacienta, podávať lieky, sprevádzať pacienta pri častých návštevách lekára.

### 3.1.3. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [12, 13, 20, 21]

Hemofília A sa diagnostikuje obdratím krvi a testovaním úrovne aktivity faktora VIII v plazme pacienta. Výška hladiny faktora VIII určuje závažnosť a formu ochorenia (pozri Tabuľka 2). Ak je matka známym prenášačom hemofílie, testovanie sa môže vykonať pred narodením dieťaťa. Prenatálnu diagnostiku možno vykonať v 9. až 11. týždni odberom choriových klkov (CVS) alebo odberom krvi plodu v neskoršom štádiu (18 alebo viac týždňov). Tieto testy je možné vykonať v centre pre liečbu hemofílie [13]. Na potvrdenie diagnózy hemofílie A sa aktuálne používajú kritéria podľa pokynov WFH pre manažment hemofílie. Na SR sa diagnostika a liečba hemofílie A uskutočňuje v NHC v Bratislave, Centrách komplexnej starostlivosti pre deti a dospelých v Košiciach a Banskej Bystrici, ako aj vo všetkých Hematologických oddeleniach a ambulanciách na Slovensku.

Podľa medzinárodných guidelines, WFH odporúča pri hemofílii A s inhibítormi FVIII na kvantifikáciu inhibítora FVIII používať Nijmegen-Bethesda test. Testy Bethesda sú vyvinuté len na detekciu prítomnosti neutralizačných protilátok. Okrem toho sa tvorí aj malý podiel anti-FVIII protilátok, ktoré sú neneutralizujúce, ich prítomnosť však týmto testom odhalená nie je.

Prítomnosť inhibítora FVIII je potvrdená ak je hodnota  $>0,6$  BU/ml (BU = Bethesda units). Inhibítormi FVIII s nízkou odozvou je inhibítormi  $<5,0$  BU/ml, zatiaľ čo vysoko reagujúci inhibítormi FVIII je inhibítormi  $\geq 5,0$  BU/ml. Pre detekciu inhibítora FVIII s titrom  $<2$  BU/ml, WFH odporúča použiť chromogénny Nijmegen-Bethesda test, ktorý sa používa na meranie zvyškovej aktivity FVIII, čím poskytuje väčšiu špecificitu a znižuje variabilitu merania reziduálneho FVIII v plazme [12].

Inhibítormi FVIII s nízkou odozvou majú tendenciu byť prechodné; prechodný inhibítormi FVIII je definovaný ako pozitívny inhibítormi, ktorý klesne pod hranicu definície ( $<0,6$  BU/ml) do 6 mesiacov od počiatočnej dokumentácie

bez akejkoľvek zmeny v liečebnom režime, a napriek antigénnej expozícii s CFC (koncentrát faktorov zrážania, z angl. clotting factor concentrate) [21]. Inhibítory FVIII s vysokou odozvou bývajú perzistentné, ale môžu aj klesať resp. sa stanú nedetekovateľnými po dlhom období bez expozície CFC; avšak zvyšujú sa 3-5 dní po opätovnom nasadení CFC [22].

Odborník A uvádza, že diagnostika a liečba hemofílie na Slovensku je centralizovaná. Základnú diagnostiku a liečbu poskytujú špecialisti v 40 Hematologickotransfuziologických oddeleniach (HTO), vysoko špecializovanú liečbu a komplexnú starostlivosť zabezpečujú hemofilické centrá v Univerzitných nemocniciach v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach a Národné hemofilické centrum KHaT Univerzitetnej nemocnice v Bratislave (NHC), ktoré už 50 rokov vedie Národný register hemofílie na Slovensku, poskytuje komplexnú starostlivosť a rieši najkomplikovanejšie prípady hemofílie, vrátane liečby pacientov s inhibítormi FVIII. Centrá hodnotia úspešnosť liečby a profylaxie na základe klinického stavu pohybového aparátu (skóre HJHS) a poškodenia iných orgánov následkom krvácania, objektívnych vyšetrení (MRI, USG, RTG) a pomocou hodnotenia kvality života pacientov s hemofíliou (dotazníky kvality života).

Odborník B uvádza, že pacient je často diagnostikovaný ešte prenatálne vďaka prenatálnej genetickej diagnostike, nakoľko je ochorenie podmienené geneticky. Ďalšia časť pacientov v rannom detskom veku pri prvých prejavoch krvácania.

Podľa SHZ je dnes čas do určenia diagnózy veľmi krátky, príznaky krvácania sú zvyčajne alarmujúce a vedú k rýchlej návšteve lekára. Diagnózu potvrdí vyšetrenie deficitu FVIII v krvi a prítomnosť inhibítora FVIII. Vyšetrenie robí špecialista - hematológ. Kontroly sú časté, v závislosti od klinického priebehu a častosti v krvácaní. Hematológ spolupracuje s celým radom špecialistov - ortopéd, chirurg, rehabilitačný pracovník, stomatológ a stomatochirurg, urológ (podľa postihnutia orgánov tela).

## Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

V súčasnosti neexistuje žiadna kuratívna liečba hemofílie A, preto si toto ochorenie vyžaduje celoživotnú liečbu, ktorá spočíva predovšetkým v prevencii krvácania (profylaktická liečba) alebo v liečbe akútneho krvácania („on demand“ liečba [O.D.]). Liečba u pacientov s hemofíliou A s inhibítormi FVIII spočíva predovšetkým v podávaní **bypassových preparátov, koncentrátu FVIII, prípadne v imunitolerančnej liečbe** (ITI, immune tolerance induction). Bypassová liečba môže byť podávaná epizodicky (O.D.), ak došlo k akútnej krvácaniu, alebo aj ako profylaktická liečba na zníženie a prevenciu krvácania [12].

### Medzinárodné odporúčania [12]

Podľa medzinárodných odporúčaní **WFH** sa manažment krvácania u pacientov s hemofíliou A s inhibítormi FVIII musí vykonať v špeciálnom hemofilickom centre a musí ho vykonávať personál so skúsenosťami s liečbou s inhibítormi FVIII. Výber liečebného produktu by mal byť založený na titri inhibítora FVIII, klinickej odpovedi na podávaný produkt, mieste a povahe krvácania a dostupnosti produktu v danej krajine. Pre pacientov s hemofíliou A s inhibítormi FVIII, u ktorých nastane akútne krvácanie, WFH odporúča, aby bola liečba založená na tom, či je inhibítor FVIII slabo reagujúci (slabý responder; inhibítor FVIII <5,0 BU/ml) alebo silno reagujúci (silný responder; inhibítor FVIII ≥5,0 BU/ml). Grafický prehľad odporúčania WFH pri akútnej krvácani je k dispozícii v Tabuľke 4.

- WFH odporúča pre slabých responderov (pacienti s nižšími hladinami inhibítora FVIII) koncentrát FVIII (vyššie dávky). Jeho dávka (IU) sa vypočíta ako: dávka potrebná na neutralizáciu inhibítora FVIII [váha (kg) × 80 × [(1 – hematokrit) × titer protilátky (BU)] + dávka potrebná na zvýšenie koncentrácie faktora VIII (50 IU/ kg), pomocou ktorej bude možné následne detekovať aktivitu FVIII v plazme. Zároveň WFH odporúča starostlivé sledovanie klinickej účinnosti podávaných prípravkov v priebehu liečby, pretože na dosiahnutie hemostázy môžu byť potrebné vyššie dávky FVIII [12].
- Pre pacientov s vysoko reagujúcimi inhibítormi FVIII (pacienti s vysokými hladinami inhibítora FVIII) WFH odporúča bypassové preparáty (aktivovaný rekombinantný faktor VIIa [rFVIIa] alebo koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu [aPCC] alebo prasací FVIII). V prípade potreby sa bypassové činidlá môžu kombinovať alebo podávať sekvenčne. Zároveň silní responderi, ktorým klesne titer inhibítora FVIII <5,0 BU/ml, môžu byť liečení po dobu 3-5 dní štandardnou substitučnou liečbou pomocou FVIII, avšak iba do objavenia sa anamnestickéj odpovede (t.j. titer inhibítora FVIII vystúpi nad 5 BU/ml a pacienti sú znova zaradení do skupiny silný responder), keďže po tomto momente sa stáva liečba FVIII neefektívnou a odporúča sa prechod na bypassovú liečbu [12].

**WFH** v postupoch z rokov 2020 odporúča používať EMI na prevenciu (profylaxiu), ale nie na liečbu akútneho krvácania pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII. U pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII užívajúcich EMI, ktorí majú akútne krvácanie, príp. podstúpili operáciu alebo inú invazívnu procedúru, WFH odporúča substitučnú terapiu faktorom VIII u pacientov s inhibítormi FVIII s nízkou odozvou. U pacientov s vysoko reagujúcimi inhibítormi FVIII, WFH odporúča bypassovú liečbu, pričom uprednostňuje použitie rFVIIa pred aPCC z dôvodu rizika trombotickej mikroangiopatie. Zároveň, WFH vo svojich guidelineoch poznamenáva, že bežné bypassové činidlá ako rFVIIa a aPCC sa ukázali byť účinné nie len pri liečbe akútneho krvácania, ale aj v rámci profylaktickej liečby pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII [12].

Podľa WFH sa ITI odporúča predovšetkým u pretrvávajúcich slabých responderov. Pôvodne sa ITI iniciovala až pokiaľ titer inhibítora FVIII neklesol <10 BU, avšak v súčasnosti sa liečba môže iniciovať ihneď po detekcii inhibítora FVIII bez ohľadu na jeho titer. Ak počas ITI dochádza k častému krvácaniu, WFH odporúča prejsť na profylaxiu prostredníctvom bypassovej liečby (rFVIIa, aPCC) alebo EMI, pričom EMI je uprednostnený pred bypassovou liečbou. Ako dôvod uvádza, že EMI je účinnejší v prevencii krvácania, ako aj jednoduchší na podávanie (týždenné a subkutánne podávanie). Podľa štandardov WFH sa ITI považuje za úspešnú, keď je titer inhibítora FVIII perzistentne negatívny a FVIII vykazuje normálnu farmakokinetiku. Zároveň koncentrácia FVIII v plazme vystúpi nad 66 % a polčas rozpadu podávaného koncentrátu FVIII je > 6 hodín. Následne, ak je ITI úspešná, môže sa znova začať s profylaxiou FVIII u pacientov s inhibítorom FVIII [12].

Tabuľka 4: Odporúčaná liečba podľa WFH postupov pri akútnom krvácaní

Hemophilía A	Slabý responder	Silný responder
Prípravok	FVIII	rFVIIa aPCC FVIII
Monitorovanie	aktivitu FVIII (FVIII:C) test	Tromboelastografia alebo test na tvorbu trombínu 4

Zdroj: [12]

#### Klinická prax na Slovensku

Na zastavenie krvácania u pacientov s inhibítorom FVIII sa podľa odborného odporúčania MZ používajú tzv. **bypassové prípravky** (rekombinantný faktor VIIa [rFVIIa], koncentrát aktivovaných faktorov protrombínového komplexu [aPCC, liek FEIBA]), **koncentrát FVIII** (vyššie dávky ako u pacienta bez inhibítora FVIII) a **imunotolerančná liečba** (ITI; vysoké dávky FVIII až  $\geq 100$  IU/kg). Indikácia spomenutých prípravkov je závislá od sily respondera (typ inhibítora FVIII), veľkosti krvácania a veku pacienta. Podrobné informácie sú uvedené v Tabuľka 5. Liečba, ktorú uviedol DR v žiadosti je v súlade s odporúčaním MZ SR pre liečbu pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII [23].

Tabuľka 5: Liečba krvácania u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII na Slovensku

Prípravok	Indikácia podľa typu inhibítora	Dávkovanie a interval podávania
Koncentrát FVIII	<u>Slabý responder</u> s titrom $\leq 3$ až 5 BU. <u>Silný responder</u> s aktuálnym titrom 0 až $\leq 5$ BU, na úvod liečby život ohrozujúceho krvácania. Na 5. až 7. deň sa dostaví anamnestická odpoveď inhibítora FVIII.	Dávka (IU) = neutralizujúca dávka [titer inhibítora FVIII (BU) x cirkulujúci objem plazmy (ml)] + dávka na zvýšenie koncentrácie faktora (50 IU/ kg).
FEIBA (aPCC)	<u>Slabý responder</u> s neúčinnosťou liečby koncentrátom FVIII resp. titrom inhibítora FVIII $\geq 3$ až 5 BU. <u>Silný responder</u> , bez ohľadu na aktuálny titer inhibítora FVIII. Nepodáva sa pred začatím ITI.	<u>Malé krvácanie</u> : 50 – 75 IU/ kg každých 12 až 24 hodín, 1 - 3 dávky, resp. podľa potreby. <u>Veľké krvácanie a operácia</u> : 50 až 100 IU/ kg každých 8 až 12 hodín 1. až 6. deň liečby (maximálne 200 IU/kg /deň), neskôr 75 IU/ kg každých 24 hodín.
Rekombinantný FVIIa	<u>Slabý responder</u> s neúčinnosťou liečby koncentrátom FVIII resp. titrom inhibítora FVIII rovným alebo väčším ako 3 až 5 BU.	<u>Malé krvácanie</u> : 90 $\mu$ g/ kg každé dve hodiny, 1 až 3 dávky, resp. podľa potreby.

Prípravok	Indikácia podľa typu inhibítora	Dávkovanie a interval podávania
	<p><u>Silný responder</u>, bez ohľadu na aktuálny titer inhibítora FVIII.</p> <p><u>Slabý alebo silný responder</u>, u ktorého sa plánuje aj ITI.</p>	<p><u>U malých detí</u> môže byť potrebná iniciálna dávka vyššia ako 120 µg/kg.</p> <p><u>Veľké krvácanie a operácia</u>: 90µg/ kg každé dve hodiny počas dvoch dní, každé tri hodiny počas štyroch dní, každé štyri hodiny ďalšie tri až štyri dni, prípadne každých šesť hodín do zhojenia.</p>

Slabý responder = jedinec s maximálnym anamnestickým titrom inhibítora FVIII  $\leq 5$  BU

Zdroj: [23]

Silný responder = jedinec s maximálnym anamnestickým titrom inhibítora FVIII  $\geq 5$  BU

### Princípy imunotolerančnej liečby (ITI)

Podľa smernice MZ sa ITI poskytne každému pacientovi s novovzniknutým inhibítorm FVIII. Liečba by sa mala začať po spontánnom poklese titra inhibítora FVIII pod 10 BU/ml, do dvoch rokov od zistenia inhibítora FVIII. Pri liečbe krvácania pred začatím ITI sa preferuje rekombinantný FVIIa a dávkovanie sa riadi typom (silný resp. slabý responder) a maximálnym anamnestickým titrom inhibítora FVIII. Titer inhibítora FVIII sa v priebehu ITI kontroluje raz za mesiac a počas ITI sa na liečbu krvácania používa FEIBA alebo rekombinantný FVIIa. ITI pokračuje do vymiznutia inhibítora FVIII a normalizácie biologického polčasu ( $T_{1/2}$ ) a klírens faktora VIII. Po dosiahnutí tolerancie pokračuje profylaktická liečba koncentrátom FVIII. ITI sa ukončí, ak sa nedosiahne pokles inhibítora FVIII o 20 % počas šiestich mesiacov, alebo úplná tolerancia po troch rokoch liečby. U pacientov rezistentných na ITI s častým krvácaním a vysokým rizikom krvácaní ohrozujúcich život sa za liečbu druhej línie považuje liečba s anti-CD 20 protilátkami (rituximab). Protokol imunotolerančnej liečby sa riadi silou respondera a je znázornený v Tabuľka 6 [23].

Tabuľka 6: Protokoly imunotolerančnej liečby

Typ respondera	Protokol	Liečba
Silný responder	Bonnský	Fáza I: FVIII 100 IU/ kg dvakrát denne Fáza II: F VIII 150 IU/ kg denne (ak inhibítor = 1 BU) Fáza III: F VIII profylakticky (ak iv. recovery a $T_{1/2}$ v norme)
	Malmö	Ak je inhibítor $\geq 10$ BU, imunoabsorbpcia na stafylokokový proteín A, FVIII - neutralizujúca dávka každých 8 až 12 hodín s udrzaním hladiny $\geq 30\%$ , Cyklofosamid 10 až 15mg intravenózne prvý a druhý deň, potom 2 až 3 mg perorálne osem až desať dní, i. v. IgG 2,5 až 5g 1. deň liečby a 0,4mg/ kg/ deň 4. až 8. deň liečby
Slabý responder	Bonnský	FVIII 100 IU/ kg dvakrát denne
	Van Leuwen	FVIII neutralizujúca dávka, potom 25 IU/ kg dvakrát denne jeden až dva týždne, neskôr FVIII 25 IU/ kg každý druhý deň alebo dva až trikrát týždenne
	Iné protokoly	FVIII 100 IU/ kg jedenkrát týždenne až 50 IU/ kg denne príp. kombinovať s cyklofosamidom, i.v. IgG, Prednisonom

Zdroj: [23]

Odborník A sa vyjadril, že pre liečbu hemofílie A v SR existujú národné štandardné princípy liečby [24; 23], pričom liečba sa riadi najnovšími svetovými [12] a európskymi odporučeniami [25; 26], na tvorbe ktorých participovali aj pracovníci NHC. Zároveň uvádza, že ak sa vyskytne komplikácia - objavenie inhibítora FVIII, je potrebná imunotolerančná liečba (ITI) na jeho eradikáciu. Úspešnosť ITI je 60-85%, u 15-40% pacientov inhibítor FVIII pretrváva. Na zastavenie krvácania sa používajú BPA (rekombinantný FVIIa - rFVIIa a aktivovaný protrombínový komplex - aPCC), ktoré ale podľa odborníka A nie sú efektívne v prevencii krvácania (profylaxia). Odborník A tvrdí, že dnes je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s inhibítorm FVIII práve EMI ako jediný účinný liek na prevenciu krvácaní počas ITI a u pacientov s perzistujúcim inhibítorm FVIII a zároveň zdôrazňuje, že liek musí byť dostupný pre všetkých pacientov. NHC zaviedlo postup, vďaka ktorému je incidencia inhibítora FVIII na Slovensku nízka a nedosahuje viac ako 30%-ný výskyt udávaný v literatúre [27].

Odborník B uviedol, že na liečbu hemofílie A s inhibítorom FVIII sa v SR používa ITI na eradikáciu inhibítora FVIII, epizodická a profylaktická liečba prostredníctvom BPA (Feiba, Novoseven), ktoré sa používajú na zastavenie (O.D.) a prevenciu krvácania.

## 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

### 3.2.1. Opis technológie a komparátorov

#### Predmetná technológia (B0001) [28, 29, 30, 31, 32, 33]

##### Emicizumab

EMI je humanizovaná monoklonálna, modifikovaná imunoglobulín G4 (IgG4) protilátka s bišpecifickou štruktúrou, ktorá sa viaže na FIXa a FX, a tým napodobuje kofaktorovú funkciu FVIII u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom alebo bez inhibítora FVIII [28, 29]. Táto protilátka je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA za použitia cicavčej bunkovej kultúry vaječníkov čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO). Jej proteínové sekvencie sú upravené tak, aby sa zvýšila podobnosť protilátkam, ktoré sa normálne vytvárajú v ľudskom organizme [30, 31, 32]. Hemlibra má premostovať priestor medzi aktivovaným faktorom IX a faktorom X, aby sa obnovila funkcia chýbajúceho aktivovaného faktora VIII, ktorý je potrebný na účinnú hemostázu a zastavenie krvácania.

EMI nie je štrukturálne príbuzný ani sekvenčne homológný s faktorom VIII, a preto neindukuje a ani nepodporuje vznik priameho inhibítora faktora VIII [33]. Elimináčny polčas Hemlibry ( $t_{1/2}$ ) podobne ako mnohých iných ľudských IgG protilátok je približne 4–5 týždňov.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu troch balení injekčného roztoku určeného na subkutánne podanie:

- *Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok*, sol inj 1x1 ml/30 mg (liek.inj.skl.), ŠÚKL kod: 7245C
- *Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok*, sol inj 1x0,4 ml/60 mg (liek.inj.skl.), ŠÚKL kod: 7246C
- *Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok*, sol inj 1x0,7 ml/105 mg (liek.inj.skl.), ŠÚKL kod: 7247C

Liečba (vrátane rutínnej profylaxie) „bypassovými“ prípravkami (napr. koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu - aPCC a rekombinantný aktivovaný faktor VII - rFVIIa) sa má ukončiť deň pred začiatkom liečby Hemlibrou. V profylaxii faktorom VIII (FVIII) sa môže pokračovať počas prvých 7 dní liečby Hemlibrou.

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov (nasyčovacia dávka), po ktorej nasleduje udržiavacia dávka buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne, všetky dávky sa podávajú formou subkutánnej injekcie. Schéma podávania nasycovacej dávky je rovnaká bez ohľadu na schému podávania udržiavacej dávky. Schéma podávania udržiavacej dávky sa má zvoliť na základe toho, ktorú dávkovaciu schému uprednostňuje lekár a pacient/opatrovateľ s cieľom podporiť adhérenciu k liečbe (dodržiavanie liečby zo strany pacienta).

Pacientska dávka (v mg) a objem (v ml) sa má vypočítať nasledujúcim spôsobom:

- Nasycovacia dávka (3 mg/kg) raz za týždeň počas prvých 4 týždňov:

Telesná hmotnosť pacienta (kg) x dávka (3 mg/kg) = celkové množstvo (mg) EMI, ktoré sa má podávať.

- Po nej nasleduje udržiavacia dávka buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne, od 5. týždňa:

Telesná hmotnosť pacienta (kg) x dávka (1,5; 3 alebo 6 mg/kg) = celkové množstvo (mg) EMI, ktoré sa má podávať.

Celkový objem Hemlibry, ktorý sa má podávať subkutánnou injekciou, sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

Celkové množstvo (mg) EMI, ktoré sa má podávať ÷ koncentrácia v injekčnej liekovke (mg/ml) = celkový objem Hemlibry (ml), ktorý sa má injekčne podávať.

Pri príprave celkového objemu, ktorý sa má podávať, sa nesmú kombinovať rôzne koncentrácie Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml) v rovnakej injekčnej striekačke. Nemá sa podávať objem väčší ako 2 ml na jednu injekciu.

## Komparátory (B0001)

### Za komparátor považujeme:

#### **profylaxia aPCC (FEIBA) [12]**

DR uvádza, že v slovenskej praxi má najväčší (100%) podiel liečba prostredníctvom koncentráту aktivovaného protrombínového komplexu [aPCC]. DR vychádza z údajov z Národného hemofilického centra za rok 2022, ktoré uvádzajú 1 pacienta na profylaktickej liečbe užívajúceho aPCC, a 2 pacientov na liečbe „on demand“ užívajúcich kombináciu aPCC a rFVIIa. Vo WFH postupoch je aPCC odporúčaný pre silných responderov, t.j. pre pacientov s inhibítorom  $\geq 5,0$  BU/ml, ako aj pacientov pre ktorých bola ITI neúčinná.

- Liek **FEIBA** je indikovaný na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofiáliou A a prítomným inhibítorom faktora VIII. FEIBA sa tiež použila v kombinácii s koncentrátom faktora VIII na dlhodobú liečbu zameranú na úplné a trvalé odstránenie inhibítora faktora VIII (pri ITI) [34]. Dňa 15.2.2022 bol liek FEIBA 50 U/ml v SR zaradený do ZKL.

Stanovisko NIHO k výberu vhodného komparátora: Za vhodný komparátor NIHO považuje profylaxiu BPA, konkrétne aPCC (liek FEIBA), čím akceptuje nastavenie DR.

### Za komparátor nepovažujeme:

#### **profylaxia rFVIIa (NovoSeven) [12]**

DR uvádza, že podávanie rFVIIa má na Slovensku nulový podiel. Podľa aktuálnych údajov z NHC (2022), ktoré DR predložil užívajú 2 pacienti rFVIIa O.D. a 1 pacient rFVIIa profylakticky. WFH vo svojich postupoch odporúča podávanie rFVIIa predovšetkým silným responderom, t.j. pre pacientov s inhibítorom FVIII  $\geq 5,0$  BU/ml, ako aj pacientov pre ktorých bola ITI neúčinná. WFH zároveň vo svojich štandardoch odporúča uprednostniť rekombinantný FVIIa pred aPCC, z dôvodu rizika trombotickej mikroangiopatie. Liek NovoSeven nemá v SPC indikáciu profylaxie krvácania, iba prevenciu u pacientov pred operáciou.

- **NovoSeven** je indikovaný na liečbu krvácania a na prevenciu krvácania pred podstúpením chirurgického zákroku alebo invazívnych procedúr u pacientov s vrodenu hemofiáliou s inhibítormi koagulačných faktorov VIII alebo IX > 5 Bethesda jednotiek (BU) a u pacientov s vrodenu hemofiáliou, u ktorých sa očakáva vysoká anamnestická odpoveď na podanie faktora VIII [35]. Liek NovoSeven je u nás kategorizovaný.

#### **ITI (stredné a vysoké dávky FVIII) [12, 23]**

DR v predloženej analýze ITI nepovažuje za relevantný komparátor, nakoľko podľa neho nie je vhodný pre daný typ cieľovej populácie (t.j. pacienti, ktorí ITI už podstúpili a zlyhali, alebo sú na liečbu kontraindikovaní). WFH však túto liečbu odporúča pre pretrvávajúcich slabých responderov, t.j. pre pacientov s inhibítor FVIII stabilne <5,0 BU/ml [12]. Zároveň podľa usmernenia MZ pre liečbu pacientov s hemofiáliou A sa ITI poskytne každému pacientovi s novovzniknutým inhibítorom FVIII, pričom MZ odporúča začať liečbu po spontánnom poklese titra inhibítora FVIII pod 10 BU, do dvoch rokov od zistenia inhibítora FVIII [23].

Na základe uvedeného NIHO DR vyzvalo o doplnenie ITI ako komparátor pre predmetnú liečbu (výzva č.1.). DR komparátor nedoplnil s odôvodnením, že ITI nie je indikovaná na profylaxiu krvácajúcich epizód u pacientov

s hemofíliou A s inhibítorm. DR zároveň konštatoval, že primárnou úlohou ITI je eliminácia inhibítora, pričom predchádza profylaktickej a O.D. BPA liečbe. Nie je teda nahrádzanou liečbou, ale liečbou, ktorá predchádza nahrádzanej liečbe rovnako ako prechádza liečbe Hemlibrou. Jeden z odborníkov, ktorých sme v rámci predmetného hodnotenia požiadali o vstup, ITI ako komparátor potvrdil, druhý za jediný komparátor voči EMI považoval EHL FVIII (rekombinantný FVIII s predĺženým účinkom). Zahraničné agentúry vo výbere vhodného komparátora voči EMI v rámci predmetnej indikácie pristupovali odlišne. Kým CADTH akceptoval za najvhodnejší komparátor profylaktickú a O.D. BPA liečbu, IQWiG za vhodný komparátor pre EMI v predmetnej indikácii považoval profylaxiu plazmatickým alebo rekombinantným FVIII (vyššie dávky) a profylaxiu BPA (nebral do úvahy O.D. BPA liečbu).

NIHO akceptuje vysvetlenie DR a nepovažuje ITI za komparátor.

#### **p/r FVIII (plazmatický/ rekombinantný FVIII; vyššie dávky)**

DR v predloženej žiadosti vyššie dávky p/r FVIII (vyššia dávka = neutralizujúca dávka + dávka na zvýšenie koncentrácie faktora [50 IU/ kg]) ako komparátor neuvádza. V medzinárodných odporúčaníach WHF, ako aj v odporúčaníach MZSR sa vyššie dávky p/r FVIII odporúčajú pre pacientov s hemofíliou A s titrom inhibítora FVIII  $\leq$  5 BU. Vzhľadom na to, že na SR (podľa údajov NHC za rok 2022) je iba jeden pacient s hemofíliou A s inhibítorm FVIII liečený rFVIII (Elocta), nastavenie predložené DR akceptujeme a nepovažujeme rFVIII za komparátor.

#### Diskusia k výberu vhodného komparátora

Z uvedeného vyplýva, že podľa medzinárodných štandardov sa za relevantné komparátory pre liečbu hemofílie A s inhibítorm FVIII možno považovať vysoké dávky FVIII, aPCC (FEIBA) a rFVIIa (NovoSeven). SR odporúčania sú v súlade s medzinárodnými odporúčaniami. FEIBA a FVIII sú u nás kategorizované a indikované na profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A s inhibítorm FVIII. NovoSeven nemá v SPC uvedenú indikáciu na profylaxiu krvácania (okrem prevencie pred operáciou).

Za relevantný komparátor vo všeobecnosti považujeme liečbu, ktorá je hrazená v uvedenej indikácii, má byť novou liečbou nahradená a má dostatočné zastúpenie v klinickej praxi (štandardne 10-20%). Údaje z NHC z roku 2022 udávajú, že v SR je 1 pacient starší ako 12 rokov liečený liekom NovoSeven profylakticky. Tento počet by pre malý celkový počet pacientov (celkovo 5 pacientov, teda 1 z 5 predstavuje 20% zastúpenie) zodpovedal požiadavkám na zastúpenie komparátora. Vzhľadom k tomu, že dáta NHC sú zaťažené veľkou neistotou pre ich nekoherentnosť a pre celkovo nízke počty pacientov vedúce ku chybe malých čísel a že NovoSeven nemá predmetnú indikáciu uvedenú v SPC akceptujeme prístup DR a za komparátor považujeme iba profylaktickú liečbu aPCC (FEIBA).

### **3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [33]**

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemofílie a/alebo krvácajúcich porúch.

Liek je určený len na subkutánne (podkožné) podanie. Injekcia sa má podávať výhradne do odporúčaných miest podania injekcie: brucho, vonkajšia strana hornej časti ramien a stehna. Podávanie subkutánnej injekcie do vonkajšej strany hornej časti ramena má vykonávať opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník. Striedanie miest podania injekcie môže pomôcť predísť alebo znížiť výskyt reakcií v mieste podania injekcie. Subkutánna injekcia sa nemá podávať do miest, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá alebo stvrdnutá, ani do miest, kde sú materské znamienka alebo jazvy. Počas liečby sa majú iné subkutánne podávané lieky podávať prednostne do odlišných anatomických miest.

Hemlibra je určená na použitie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie Hemlibry sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ, ak lekár rozhodne, že je to vhodné.

Lekár a opatrovateľ majú rozhodnúť, či je vhodné, aby si dieťa samo podávalo injekcie Hemlibry. Neodporúča sa však, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy. Formy podávania a dávkovanie Hemlibry a komparátorov sú uvedené v opise technológie.

### **3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [33]**

Hemlibra bola registrovaná v EMA 23/02/2018 na profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorm faktora VIII a u pacientov s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora



VIII, FVIII < 1 %) bez inhibítorom faktora VIII [36]. Registračné čísla pre jednotlivé balenia: EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml), EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml), EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml) [33].

### 3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách:

- S hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom faktora VIII,
- Hradená liečba nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne,
- Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ),
- Návrh spôsobu úhrady: I

Žiadaná indikácia je v súlade s registráciou EMA.

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za liek:

**Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg (liek.inj.skl.), ŠÚKL kod: 7245C** vo výške ■■■ eur/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■%, z maximálnej ceny vo verejnej lekárni odvodené z úradne určenej ceny 1 899,00 eur/balenie.

**Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg (liek.inj.skl.), ŠÚKL kod: 7246C** vo výške ■■■ eur/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■% z maximálnej ceny vo verejnej lekárni odvodené z úradne určenej ceny 3 787,63 eur/balenie.

**Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg (liek.inj.skl.), ŠÚKL kod: 7247C** vo výške 6 620,56 eur/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške 0% z maximálnej ceny vo verejnej lekárni odvodené z úradne určenej ceny 6 620,56 eur/balenie.

Liek Hemlibra v súčasnosti nie je v SR zaradený do ZKL. DR sa už v roku 2018 o kategorizáciu tohto lieku pokúšal v rovnakej indikácii pre balenie 30 mg (Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg). Konkrétne išlo o rutinnú profylaxiu krvácajúcich epizód u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII vo všetkých vekových skupinách. MZ SR následne vo veci kategorizácie rozhodlo zaradiť liek Hemlibra do zoznamu kategorizovaných liekov. DR sa voči rozhodnutiu odvolal a vzniesol námietky týkajúce sa určenia UZP, UZP2, DOP, spôsob úhrady lieku a zaradenia do zvolenej referenčnej skupiny. Počas konania o námietkach dňa 7.11.2018 DR vzal svoj návrh späť a MZ následne konanie vo veci kategorizácie predmetného lieku zastavilo.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE 05/2022 je v stave posudzovania žiadosti pre indikáciu prevencie krvácania pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hemofíliou A [37]. NHS v roku 2019 odporučila liek Hemlibra hradit' v indikácii hemofília A s inhibítorom faktora VIII [38].
- V ČR je liek Hemlibra v predmetnej indikácii hradený, avšak iba u pacientov s vysokým titrom inhibítora faktora VIII (nad 5 BU/ml) [54].

### 3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR pri hodnotení prínosu predmetnej technológie vychádzal z výsledkov klinickej štúdie HAVEN 1 (NCT026223321), HAVEN 2 (NCT02795767) a neintervenčnej štúdie (NIS). DR predpokladá prínos spojený s nižšou ročnou mierou krvácania a vyššou mierou kvality života u pacientov liečených liekom Hemlibra v porovnaní s pacientami na epizodickej a profylaktickej liečbe BPA (aPCC, rFVIIa). Vzhľadom na menej frekventované dávkovanie lieku Hemlibra, nižšiu mieru ročného krvácania, a s tým súvisiacich úspor pri manažmente liečby prelomového krvácania, ako aj výskytu nežiaducich udalostí DR zároveň predpokladá úsporu v celoživotných nákladoch súvisiacich s liečbou v ramene Hemlibra v porovnaní s profylaktickou liečbou.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

**Klinický prínos profylaxie emicizumabu (EMI) nebol preukázaný v priamom porovnaní v štúdiu HAVEN 1 z dôvodu chýbajúceho kontrolného ramena s komparátorom - profylaxiou aPCC.** Prínos bol preukazovaný a preukázaný v HAVEN 1 iba voči epizodickej BPA (eBPA). V nepriamom porovnaní (ITC) profylaxia EMI voči profylaxii BPA (resp. iba aPCC, viď diskusia) dosiahla štatisticky významné zlepšenie miery krvácajúcich epizód. Podľa výsledkov ITC mali pacienti s profylaxiou EMI približne 3-násobne nižší výskyt krvácajúcich epizód než pacienti s profylaxiou BPA, relatívna miera ABR pre EMI vs BPA bola 0,36 (95% CI: 0,32;0,40).

**Celková tolerovateľnosť liečby EMI bola dobrá, bez výskytu závažných nežiaducich účinkov. Chýbajú dáta v komparatívnej bezpečnosti EMI voči relevantnému komparátoru aPCC,** ale z naivného nepriameho porovnania nepredpokladáme horší bezpečnostný profil EMI.

**Spôsob aplikácie EMI je pre pacientov výrazne priaznivejší, než aplikácia komparátora. Dáta hodnotiace vplyv liečby EMI na kvalitu života pacientov s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII sú dostupné iba voči eBPA. Porovnanie s relevantným komparátorom chýba.** Kvalita života hodnotená u pacientov s predchádzajúcou a následnou eBPA preukázali, že po profylaxii liečivom EMI došlo k významnému zlepšeniu kvality života. Hodnoty pre kvalitu života, ktoré DR používa v modeli pochádzajú z intraindividuálnej historickej kontroly, teda sú zaťažené veľkou neistotou.

**Kvalitu dôkazu o benefite profylaxie EMI voči profylaxii aPCC NIHO považuje za nízku. Dáta sú zaťažené veľkou neistotou, plynúcou z neprítomnosti kontrolného ramena v štúdiu HAVEN 1, ktoré by zahŕňalo relevantný komparátor - pacientov s profylaxiou aPCC.** Výsledky založené na historickej intraindividuálnej kontrole sú zaťažené vysokou neistotou. Neistotu spôsobuje aj nedostatok informácií o metodike ITC a nekonzistentný opis ITC a jeho výsledkov zo strany DR.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

#### Mortalita

**OS** (z angl. Overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. V rámci predmetnej indikácie bolo vyjadrené podielom počtu úmrtí v skupine vzhľadom na celkový počet pacientov v skupine.

#### Morbidity

**ABR** (annual bleeds rate) je ročný výskyt epizód krvácania. Tie boli následne hodnotené pre osobitné ukazovatele:

- **ABR-TB** (annual rate of treated bleeds; ročná miera liečených epizód krvácania)
- **ABR-AB** (annual rate of all bleeds; ročná miera všetkých epizód krvácania)
- **ABR-SB** (annual rate of spontaneous bleeds; ročná miera spontánnych epizód krvácania)
- **ABR-JB** (annual rate of joint bleeds; ročná miera epizód krvácania do kĺbov)
- **ABR-TJB** (annual rate of target joint bleeds; ročná miera epizód krvácania do cieľového t. j. iba jedného kĺbu)

#### Kvalita života

Kvalita života bola meraná cez EQ-5D-5L, Haem-A-QoL, Haemo-QoL-SF a Adapted InhibQoL.

**EQ-5D-5L** je dotazník hodnotiaci zdravotný stav pacienta v piatich dimenziách a na piatich úrovniach vnímania závažnosti zdravotných problémov, ktorý vypracovala skupina EuroQoL. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje od -0,4 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Klinicky významné rozdiely sú 7, resp. 0,07 bodu [39; 40].

**Haem-A-QoL** je dotazník, ktorý hodnotí HRQoL u dospelých pacientov vo veku  $\geq 17$  rokov s hemofíliou za posledné 4 týždne (dotazník sa vyplní v 21. a 25. týždni). Zahŕňa 46 položiek, ktoré prispievajú k 10 doménam HRQoL. Analyzujú sa v ňom kľúčové domény ako „Fyzické zdravie“ a „Šport a voľný čas“ a „Celkové skóre Haem-A-QoL“. Všetky položky Haem-A-QoL sú založené na 5-bodovej frekvenčnej škále Likertovho typu (1 = nikdy, 2 = zriedka, 3 = niekedy, 4 = často a 5 = stále), rozsah skóre je od 0 – 100, pričom nižšie skóre odráža lepší zdravotný stav. Klinicky významné rozdiely sú 10 bodov za skóre pri hodnotení fyzického zdravia a 7 bodov za celkové skóre [41].

**Haemo-QoL-SF** je skrátená forma dotazníka na meranie kvality života u detí s hemofíliou vo veku  $\geq 8$  rokov až  $< 17$  rokov. Zahŕňa 35 položiek, ktoré prispievajú k 9 doménam HRQoL. Systém hodnotenia je totožný s Haem-A-QoL [42].

**Adapted InhibQoL** je špecifický dotazník určený na meranie kvality života u pacientov vo veku  $< 12$  rokov s hemofíliou s inhibítorom FVIII, ktorý zahŕňa aspekty záťaže opatrovateľa. Zaznamenával sa napr. počet dní zmeškaných účastníkmi štúdie v škole/kvôli problémom súvisiacim s hemofíliou. Dotazník vyplní opatrovateľ. Systém hodnotenia je totožný s Haem-A-QoL [43].

### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Neidentifikovali sme žiadnu štúdiu, ktorá by priamo preukázala klinický prínos EMI voči komparátorom podľa PICO.

Do hodnotenia klinickej účinnosti EMI však boli zahrnuté čiastočne randomizovaná a kontrolovaná štúdia HAVEN 1 a nerandomizovaná nekontrolovaná štúdia HAVEN 2. Konkrétne išlo o ukončené štúdie fázy 3 u dospelých, dospievajúcich a pediatrických pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII, u ktorých bol podávaný EMI, a ktorí boli pred tým liečení epizodicky alebo profylakticky bypasovou liečbou (aPCC, rFVIIa), prípadne ITI. Súčasťou hodnotenia vplyvu liečby EMI v štúdiách HAVEN 1 a HAVEN 2 bola aj NIS (neintervenčná štúdia), ktorá prostredníctvom intraindividuálnej historickej kontroly poskytla informácie u účinnosti profylaxie Hemlibrou v porovnaní s predchádzajúcou epizodickou a profylaktickou liečbou bypasovými prípravkami. Štúdie vybrané pre hodnotenie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 3 štúdie vid Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02622321	HAVEN 1	emicizumab	eBPAs, pBPA z NIS	(A)35 : (B)18 : (C)49 : (D)11	12/2020
NCT02795767	HAVEN 2	emicizumab	e/p BPAs* z NIS	(A)68 : (B)10 : (C)10	11/2020
NCT02476942	NIS	-	e/p BSAs, FVIII	221	03/2017

\*e/p BPAs – epizodicky/profylakticky podávané bypasové prípravky

Zdroj: [44, 45, 46, 47]

NIS – Neintervenčná štúdia

## Popis klinických štúdií HAVEN 1, HAVEN 2 a NIS [44, 45, 46, 47]

### Základná charakteristika štúdií:

Štúdia **HAVEN 1** bola čiastočne randomizovaná a čiastočne kontrolovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 3. V štúdiu boli zahrnutí dospelí muži vo veku od 12 do 75 rokov, prevažne s ťažkou hemofíliou A a s inhibítorom FVIII. Pacienti boli stratifikovaní podľa toho, či v predchádzajúcom období dostávali epizodickú (on-demand), alebo profylaktickú liečbu bypasovými prípravkami (aPCC a rFVIIa). Hemlibra sa podávala v dávke 3 mg/kg subkutánne raz za týždeň počas 4 týždňov, po ktorých nasledovala udržiavacia dávka 1,5 mg/kg raz za týždeň. **Pacienti, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú liečbu bypasovými prípravkami, boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie profylaxie Hemlibrou (skupina A), alebo bez profylaxie Hemlibrou (skupina B).** Pacienti randomizovaní do skupiny B mohli prejsť na profylaxiu Hemlibrou po absolvovaní aspoň 24 týždňov bez profylaxie. **Pacienti, ktorí boli v predchádzajúcom období na profylaktickej liečbe bypasovými prípravkami, boli zaradení do skupiny C dostávajúcej profylaxiu Hemlibrou.** Do štvrtej skupiny D na profylaktickú liečbu Hemlibrou boli zahrnutí pacienti, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú liečbu bypasovými prípravkami, ale nemohli byť zaradení do štúdie HAVEN 1 pred skompletizovaním skupín A a B. Do skupiny D bolo zaradených 11 pacientov (zo 70) z NIS štúdie, ktorí následne podstúpili profylaxiu Hemlibrou. Dizajn štúdie HAVEN 1 je znázornený viď Obrázok 1 [48]. Primárnym ukazovateľom štúdie bolo vyhodnotiť u pacientov, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú („on-demand“) liečbu „bypassovými“ prípravkami vplyv profylaktickej liečby Hemlibrou podávanou raz za týždeň v porovnaní s nepodávaním profylaxie (skupina A v porovnaní so skupinou B) na počet epizód krvácania vyžadujúcich liečbu koagulačnými faktormi (ABR-TB) v priebehu času (minimálne 24 týždňov alebo do dátumu ukončenia účasti na štúdiu). Sekundárnym cieľom bolo sledovanie účinnosti profylaxie Hemlibrou podávanou raz za týždeň v znižovaní počtu všetkých epizód krvácania (ABR-AB), epizód spontánneho krvácania (ABR-SB), epizód krvácania do kĺbov (ABR-JB) a epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu (ABR-TJB) medzi ramenami A a B, ako aj hodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (health-related quality of life; EQ-5D-5L; Haem-A-QoL) a zdravotného stavu pacientov medzi ramenami A a B. V rámci sekundárnych cieľov boli hodnotené aj intra-individuálne analýzy vplyvu profylaxie Hemlibrou na všetky krvácania a liečené krvácania v ramene A, ako aj v ramene C, voči predchádzajúcej epizodickej/profylaktickej liečbe bypasovými prípravkami u pacientov v NIS štúdiu.

Štúdia **HAVEN 2** bola nerandomizovaná a nekontrolovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 3. Kontrola v rámci hodnotenia účinnosti liečby bola braná z NIS (observačná štúdia, viď nižšie). V štúdiu sa hodnotila liečba Hemlibrou u pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov s hemofíliou A a vysokým titrom inhibítorov FVIII v anamnéze ( $\geq 5,0$  BU/ml). Štúdia hodnotila farmakokinetiku, bezpečnosť a účinnosť vrátane účinnosti profylaxie Hemlibrou podávanou raz za týždeň v porovnaní s predchádzajúcou epizodickou a profylaktickou liečbou bypasovými prípravkami u pacientov, ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili NIS (NCT02476942) (intraindividuálne porovnanie). Štúdia HAVEN 2 pozostávala z troch skupín. Pacienti v skupine A dostávali profylaxiu Hemlibrou v dávke 3 mg/kg podávanej raz za týždeň počas prvých 4 týždňov, po ktorých nasledovala dávka 1,5 mg/kg podávaná raz za týždeň. Na preskúmanie možnosti alternatívneho dávkovania do štúdie boli pridané ďalšie dve skupiny: skupina B s udržiavacím režimom 3 mg/kg každé 2 týždne a skupina C s udržiavacím režimom 6 mg/kg každé 4 týždne. Primárnym cieľom štúdie bolo hodnotenie počtu liečených epizód krvácania (ABR-TB) na profylaktickej liečbe Hemlibrou vo všetkých skupinách v priebehu 52 týždňov. Sekundárne sa hodnotili všetky epizódy krvácania (ABR-AB), ako sú epizódy spontánneho krvácania (ABR-SB), epizódy krvácania do kĺbov (ABR-JB) a epizódy krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu (ABR-TJB). Intraindividuálne porovnanie sa vykonalo s pacientami, ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili NIS, v rámci ktorej boli liečení bypasovými prípravkami. V skúšaní HAVEN 2 sa taktiež skúmala kvalita života súvisiaca so zdravím (Haem-A-QoL-SF; Adapted InhibQoL).

**NIS** je neintervenčná observačná štúdia, ktorej hlavným cieľom bolo získať podrobné klinické údaje o krvácajúcich epizódach a používaní liekov na hemofíliu u pacientov s hemofíliou A mimo rámca intervenčného klinického skúšania. Štúdia monitorovala vplyv epizodickej a profylaktickej liečby pomocou bypasových prípravkov alebo náhradovej terapie faktorom VIII u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom (titer inhibítora  $\geq 5,0$  BU/ml) alebo bez inhibítora FVIII (celkovo 221 pacientov). Primárnym cieľom bolo sledovanie počtu krvácaní v rámci 6 mesačného sledovacieho obdobia, ako aj miesto a typ krvácania. Sekundárne ciele monitorovali vplyv liečby na kvalitu života pacientov (EQ-5D-5L; Haem-A-QoL; Haem-A-QoL-SF). Pacienti starší ako 12 rokov ( $n=11$ ) po splnení vstupných kritérií prešli do štúdie HAVEN 1. Pacienti mladší ako 12 rokov ( $n=19$ ) prešli do štúdie HAVEN 2.

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované spoločnosťami F. Hoffmann–La Roche and Chugai Pharmaceutical.

#### **Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:**

Do štúdií boli zaradení pediatrickí (HAVEN 2, NIS), dospievajúci aj dospelí pacienti (HAVEN 1, HAVEN 4, NIS) s diagnózou vrodenej hemofílie A akejkoľvek závažnosti a zdokumentovanou anamnézou vysokého titra inhibítora FVIII (t. J.  $\geq 5$  Bethesda jednotiek [BU]); dokumentáciou o liečbe epizodickými alebo profylaktickými bypasovými prípravkami aspoň za posledných 24 týždňov;  $\geq 6$  krvácaní za posledných 24 týždňov pred skríningom (pri epizodickej bypasovej liečbe) alebo  $\geq 2$  krvácania za posledných 24 týždňov pred skríningom (pri profylaktickej bypasovej liečbe); primeranou hematologickou, hepatálnou a renálnou funkciou.

Zo štúdií boli vyradení pacienti, ktorí mali zdedenú alebo získanú inú poruchu krvácania ako hemofília A; prebiehajúcu alebo počas štúdie plánovanú liečbu ITI alebo profylaxiu s FVIII; predchádzajúcu (za posledných 12 mesiacov) alebo súčasnú liečbu tromboembolickej choroby alebo príznaky tromboembolickej choroby; iné ochorenie, ktoré môže zvýšiť riziko krvácania alebo trombózy; anamnézu klinicky významnej precitlivenosti spojennej s liečbou monoklonálnymi protilátkami alebo zložkami injekčného roztoku EMI; pacienti s HIV alebo hepatitídou B a C, pacienti s vysokým rizikom TMA.

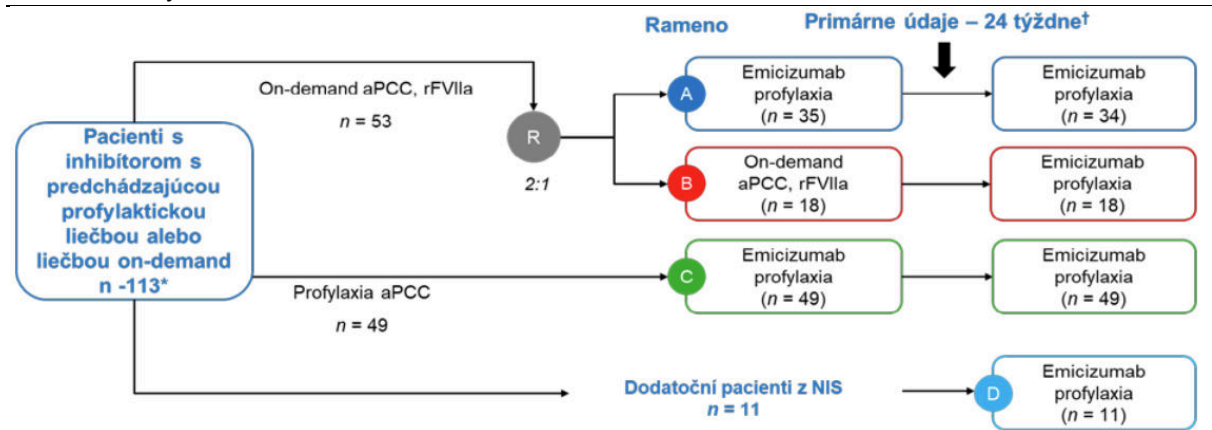
#### **Opis populácie zo štúdií:**

Priemerný vek v štúdiu HAVEN 1 bol 28 rokov (od 12 do 75 rokov), pričom až 94% účastníkov tvorili pacienti s ťažkou hemofíliou A. Celkový počet pacientov bol 113 a všetci pacienti boli muži definovaní ako silní responderi (titer inhibítora FVIII  $\geq 5,0$  BU/ml). Percento pacientov, ktorí pred tým podstúpili ITI bol v ramene A 40%, v ramene B 39%, v ramene C 67% a v ramene D 43%.

Štúdie HAVEN 2 sa zúčastnilo 88 pediatrických pacientov (vo veku  $< 12$  rokov, alebo 12 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg) s hemofíliou A a vysokým titrom inhibítora FVIII v anamnéze ( $\geq 5,0$  BU/ml). 97 % pacientov malo ťažkú formu hemofílie, 72 % pred zaradením do štúdie podstúpilo ITI a 75% pacientov dostávalo profylaktickú BPA. Uprednostňoval sa rFVIIa, príp. nižšie dávky aPCC ( $\leq 50$  U/kg) z dôvodu výskytu trombotickej mikroangiopatie (TMA) pri vyšších dávkach aPCC v kombinácii s EMI.

NIS zahŕňala pacientov od 2 do 75 rokov s hemofíliou A s inhibítorom aj bez inhibítora FVIII, pričom 99% tvorili muži. V populácii do 12 rokov bolo 76% pacientov liečených aPCC, 45% prostredníctvom rFVIIa a 13% štandardnou faktorovou alebo inou liečbou (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, krvná plazma) [49]. V populácii nad 12 rokov bolo 75,7% pacientov liečených aPCC, 44,7% prostredníctvom rFVIIa a 12,6% štandardnou faktorovou alebo inou liečbou.

Obrázok 1: Dizajn štúdie HAVEN 1



\*Zahrňa 70 pacientov z NIS, čo umožňuje intraindividuálne porovnanie v ramenách A a C

Zdroj: [48]

† Primárne dáta sa hodnotili po ukončení 24 týždňov alebo po prerušení účasti v štúdiu, podľa toho čo nastane skôr

R – randomizované

NIS – neintervenčná štúdia

## Popis nepriameho porovnania (skr. ITC)

DR vzhľadom na absenciu priameho porovnania medzi profylaktickou liečbou EMI a aPCC v ukazovateli ABR dodal výsledky nepriameho porovnania, ktoré používa v modeli nákladovej efektívnosti. V dodanom FER DR toto ITC dostatočne nepopísal. NIHO požadoval v 2. výzve na opravu konania dodanie tohto ITC. DR v rámci odpovede dodal výsledky ITC s krátkym opisom, bez podrobnejšieho opisu metodiky.

Z popisu vo FER vyplýva, že do ITC vstupuje RR pre ukazovateľ ABR-TB zo štúdie HAVEN 1 pre ramená O.D. BPA a profylaxiu EMI. Z hodnotenia CADTH vyplýva, že do ITC vstupovali výsledky publikácie Antunes et al. 2014 [50] pre porovnanie O.D. BPA s profylaxiou BPA. Publikácia Antunes et al. reportuje výsledky randomizovanej štúdie NCT00851721, ktorá porovnáva profylaktickú a O.D. liečbu aPCC. Na štúdiu Antunes et al. odkazuje aj DR v odpovedi na výzvu, aj keď bez bližšieho vysvetlenia jej použitia. Na základe RR z týchto dvoch zdrojov bola odvodená relatívna účinnosť pre profylaxiu EMI vs profylaxiu BPA.

DR sme dodatočne kontaktovali e-mailom so žiadosťou o doplnenie ďalších informácií k ITC. DR potvrdil predpoklad NIHO, že zo štúdie Antunes et al. preberá údaje pre ABR a zo štúdie HAVEN-1 údaje pre ABR-TB. Ďalšie

### 4.2.3. Výsledky profylaxia EMI v porovnaní bez profylaxie po epizodickej / profylaktickej BPA

#### Mortalita (D0001) [51, 52]

Priame porovnanie úmrtnosti s relevantným komparátorom (aPCC) nebolo dodané, nakoľko historická kontrola takéto porovnanie neumožňuje.

Profylaktická liečba EMI viedla k jednému úmrtiu (HAVEN 1), ktoré bolo zaznamenané v ramene C (skupina liečená profylakticky aPCC pred vstupom do štúdie). Príčinou bola lieková interakcia vyšších dávok aPCC (>100 U/kg na deň) s EMI, ktorá viedla k trombotickej mikroangiopatii. Jeden pacient v skupine A ukončil štúdiu pred začatím profylaxie Hemlibrou. Medián sledovania pacientov v ukazovateli mortalita zo všetkých príčin vo všetkých skupinách bol 133,97 (0,1-249,1) týždňov.

V štúdiu HAVEN 2 neboli zaznamenané žiadne úmrtia. Medián sledovania pacientov v ukazovateli mortalita zo všetkých príčin bol pre skupinu A 96,93 (36,1-188,1) týždňov, skupinu B 68,21 (56,7-129,4) týždňov a pre skupinu C 69,43 (38,9-144,3) týždňov.

Podrobnosti o výsledkoch v ukazovateli mortalita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat, ITT) v štúdiách HAVEN 1 a HAVEN 2 sú k dispozícii v Tabuľka 8.

Tabuľka 8: Výsledky klinických štúdií HAVEN 1 a HAVEN 2 v ukazovateli mortalita.

HAVEN 1		HAVEN 2	
Skupina	Počet mŕtvych z celkového počtu / Riziko (%)	Skupina	Počet mŕtvych z celkového počtu / Riziko (%)
A: 1.5 mg/kg EMI QW	0/34 (0.00%)	A: 1.5 mg/kg EMI QW	0/68 (0.00%)
B: Kontrola (bez EMI)	0/18 (0.00%)	B: 3 mg/kg EMI Q2W	0/10 (0.00%)
C: 1.5 mg/kg EMI QW	1/49 (2.04%)	C: 6 mg/kg EMI Q4W	0/10 (0.00%)
D: 1.5 mg/kg EMI QW	0/11 (0.00%)	-	-

\* QW – raz za týždeň; Q2W – raz za dva týždne; Q4W – raz za 4 týždne

Zdroj: [51, 52]

### Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Priame porovnanie chorobnosti s relevantným komparátorom nebolo dodané.

Výsledky štúdie HAVEN 1 demonštrovali významný benefit profylaktickej liečby EMI v prevencii krvávacích stavov u dospelých a dospievajúcich pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII, ktorí boli pred tým liečení epizodickou BPA v porovnaní s placebom. Profylaxia EMI (skupina A) viedla k štatisticky významnému ([RR]=0,13; p<0,0001) a klinicky významnému 87 % poklesu počtu liečených krvácaní (ABR-TB) v porovnaní so skupinou bez profylaxie (skupina B; dostávali iba epizodickú BPA). ABR-TB pre skupinu s profylaxiou EMI bola 2,9 krvávacích udalostí, v skupine bez profylaxie to bolo 23,3 krvávacích udalostí. Zároveň, 62,9% (95% CI; 44,9 – 78,5) pacientov v skupine s profylaxiou EMI nemalo žiadne krvácania v porovnaní s 5,6% (95% CI; 0,1 – 27,3) pacientov v skupine bez profylaxie.

Štatisticky významné zníženie ročnej miery krvácania pre skupinu užívajúcu EMI (skupina A) v porovnaní so žiadnou profylaxiou (skupina B; eBPA) bolo pozorované aj pre sekundárne ukazovatele súvisiace s krvácaním. Analýzy preukázali štatisticky významné 80% zníženie v ukazovateli všetky krvácania ([RR]= 0,20; p<0,0001); 92% zníženie vo výskyte spontánnych krvácaní ([RR]=0,08; p<0,0001); 89% zníženie výskytu krvácania do kĺbov ([RR]=0,11; p = 0,0050) a 95% zníženie výskytu krvácaní do cieľového kĺbu ([RR]=0,05; p = 0,0002) v skupine užívajúcej EMI v porovnaní so skupinou bez profylaxie. Zároveň boli zaznamenané vyššie percentá pacientov s nulovým počtom krvácaní v skupine s profylaxiou v porovnaní so skupinou bez profylaxie, a to vo všetkých sekundárnych ukazovateľoch (ABR-AB: 37,1 vs. 5,6; ABR-SB: 68,6 vs. 11,1; ABR-JB: 85,7 vs. 50,0; ABR-TJB: 94,3 vs. 50,0). Medián sledovania pacientov s profylaxiou bol 29,29 týždňa, pacientov bez profylaxie 24,14 týždňov [51]. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov v štúdiu HAVEN 1, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat, ITT) sú k dispozícii viď Tabuľka 9.

Analýza dát z dlhodobého sledovania (medián 109,29 týždňov), t.j. do ukončenia štúdie HAVEN 1 preukázala, že všetci pacienti v štúdiu (n=113), ktorí užívali EMI v dávke 1,5 mg/kg 1x týždenne až do ukončenia štúdie (zahrnutí boli všetci pacienti z ramena A, C, D; pacienti z ramena B až po 24 týždňoch keď prešli na EMI) a boli pred tým liečení e/p BPA dosahovali aj po ukončení štúdie relatívne nízke hodnoty ABR vo všetkých hodnotených ukazovateľoch: ABR-TB (95%CI) = 2,4 (1,50-3,82); ABR-AB (95%CI) = 3,6 (2,55-5,13); ABR-SB (95%CI) = 1,3 (0,76-2,18); ABR-JB (95%CI) = 0,4 (0,21-0,82); ABR-TJB (95%CI) = 0,2 (0,10-0,57) [51].

Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 1 v ukazovateli ABR v skupine s profylaxiou EMI (A) v porovnaní so skupinou bez profylaxie (B) u pacientov vo veku ≥ 12 rokov po predchádzajúcej epizodickej BPA.

	Skupina A: profylaxia EMI 1,5 mg/kg raz za týždeň (n=35)	Skupina B: bez profylaxia (iba eBPA) (n=18)
Čas analýzy (týždne), medián (min-max)	29,29 (0,1 – 48,9)	24,14 (23,0 – 26,0)
<b>Primárny ukazovateľ</b>		
<b>Liečené epizódy krvácania (ABR-TB)</b>		
ABR-TB (95 % CI)	2,9 (1,69 – 5,02)	23,3 (12,33 – 43,89)
% zníženie (RR), p-hodnota	87 % (0,13); p < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % CI)	62,9 (44,9 – 78,5)	5,6 (0,1 – 27,3)

	<b>Skupina A: profylaxia EMI 1,5 mg/kg raz za týždeň (n=35)</b>	<b>Skupina B: bez profylaxia (iba eBPA) (n=18)</b>
Medián ABR (IQR)	0 (0 – 3,73)	18,8 (12,97 – 35,08)
<b>Sekundárny ukazovateľ</b>		
<b>Všetky epizódy krvácania (ABR-AB)</b>		
ABR-AB (95 % CI)	5,5 (3,58 – 8,60)	28,3 (16,79 – 47,76)
% zníženie (RR), p-hodnota	80 % (0,20); p < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % CI)	37,1 (21,5 – 55,1)	5,6 (0,1 – 27,3)
<b>Liečené epizódy spontánneho krvácania (ABR-SB)</b>		
ABR-SB (95 % CI)	1,3 (0,73 – 2,19)	16,8 (9,94 – 28,30)
% zníženie (RR), p-hodnota	92 % (0,08); p < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % CI)	68,6 (50,7 – 83,1)	11,1 (1,4 – 34,7)
<b>Liečené epizódy krvácania do kĺbov (ABR-JB)</b>		
ABR-SB (95 % CI)	0,8 (0,26 – 2,20)	6,7 (1,99 – 22,42)
% zníženie (RR), p-hodnota	89 % (0,11); p = 0,0050	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % CI)	85,7 (69,7 – 95,2)	50,0 (26,0 – 74,0)
<b>Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu (ABR-TJB)</b>		
ABR-SB (95 % CI)	0,1 (0,03 – 0,58)	3,0 (0,96 – 9,13)
% zníženie (RR), p-hodnota	95 % (0,05); p = 0,0002	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % CI)	94,3 (80,8 – 99,3)	50,0 (26,0 – 74,0)

ABR – ročný výskyt epizód krvácania;

Zdroj: [33, 44]

CI – Konfidenčný interval (interval spoľahlivosti), eBPA – epizodická bypasová liečba

RR – pomer výskytu; IQR – interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil.

V rámci štúdie HAVEN 2 bola v čase predbežnej analýzy účinnosť vyhodnotená u 59 pacientov, ktorí boli vo veku < 12 rokov a dostávali profylaxiu EMI podávaným raz za týždeň počas aspoň 12 týždňov, vrátane štyroch pacientov vo veku < 2 roky, 17 pacientov vo veku > 2 a ≤ 6 rokov, 38 pacientov vo veku > 6 a ≤ 12 rokov. Vypočítaný bol ročný výskyt epizód krvácania a percento pacientov s nulovým počtom epizód krvácania po profylaxii EMI pre všetky skupiny. Profylaktická liečba EMI raz týždenne viedla k zníženiu miery krvácania vo všetkých skupinách (skupiny A, B, C) v porovnaní s časom keď nedostávali profylaxiu EMI (medián ABR [IQR] 24 týždňov pred vstupom do štúdie pre všetky skupiny bol 6 [3,5 - 9]). Celkovo 86,4 % pacientov nemalo žiadne liečené krvácané príhody. Klinicky významná účinnosť sa ukázala aj pri menej častom dávkovaní Hemlibry (skupina B, C). Výsledky pri mediáne sledovania 29,6 týždňa (rozmedzie: 18,4 až 63,0 týždňov) pre jednotlivé ukazovatele epizód krvácania sú znázornené v Tabuľka 10 [33].

Analýza dát z dlhodobého sledovania (medián 92,29 [36,1-187,7] týždňov v ramene A), t.j. do ukončenia štúdie HAVEN 2 preukázala, že všetci pacienti (n=65), ktorí užívali EMI v dávke 1,5 mg/kg 1x týždenne až do ukončenia štúdie (minimálne 52 týždňov pokiaľ neprerušili liečbu) a boli pred tým liečení e/p BPA dosahovali aj po ukončení štúdie relatívne nízke hodnoty ABR vo všetkých hodnotených ukazovateľoch: ABR-TB (95%CI) = 0,3 (0,19-0,43); ABR-AB (95%CI) = 3,0 (1,93-4,55); ABR-SB (95%CI) = 0,01 (0,01-0,07); ABR-JB (95%CI) = 0,2 (0,09-0,025); ABR-TJB (95%CI) = 0,1 (0,01-0,30). Podobne, relatívne nízke hodnoty ABR vo všetkých hodnotených ukazovateľoch boli pozorované aj v skupinách B (n=10; 3 mg/kg EMI raz za 2 týždne) a C (n=10; 6 mg/kg EMI raz za 4 týždne). Hodnoty pre ABR podskupiny v ramene B boli ABR-TB (95%CI) = 0,2 (0,06-0,54); ABR-AB (95%CI) = 0,8 (0,42-1,54); ABR-SB (95%CI) = NA (NA-NA); ABR-JB (95%CI) = 0,2 (0,06-0,54); ABR-TJB (95%CI) = 0,1 (0,03-0,47) a v ramene C ABR-TB (95%CI) = 1,8 (0,32-10,58); ABR-AB (95%CI) = 2,4 (0,78-7,51); ABR-SB (95%CI) = 0,9 (0,08-9,93); ABR-JB (95%CI) = 1,3 (0,25-7,11); ABR-TJB (95%CI) = 0,5 (0,02-13,77) [52]. Podrobné výsledky sú znázornené v Tabuľka 11.



Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 2 v ukazovateli ABR vo všetkých skupinách s profylaxiou EMI u pacientov vo veku < 12 rokov s predchádzajúcou BPA.

Cieľový ukazovateľ	<sup>a</sup> ABR (95 % CI) <sup>b</sup> n = 59	Medián ABR (IQR) <sup>b</sup> n = 59	% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % CI) <sup>b</sup> n = 59
Liečené epizódy krvácania (ABR-TB)	0,3 (0,1 – 0,5)	0 (0 – 0)	86,4 (75 – 94)
Všetky epizódy krvácania (ABR-AB)	3,8 (2,2 – 6,5)	0 (0 – 3,4)	55,9 (42,4 – 68,8)
Liečené epizódy spontánneho krvácania (ABR-SB)	0 (0 – 0,2)	0 (0 – 0)	98,3 (90,9 – 100)
Liečené epizódy krvácania do kĺbov (ABR-JB)	0,2 (0,1 – 0,4)	0 (0 – 0)	89,8 (79,2 – 96,2)
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu (ABR-TJB)	0,1 (0 – 0,7)	0 (0 – 0)	96,6 (88,3 – 99,6)

ABR – ročný výskyt epizód krvácania; CI – interval spoľahlivosti;

IQR – interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil

<sup>a</sup> Vypočítané pomocou modelu negatívne binomickej regresie (NBR).

<sup>b</sup> Údaje o účinnosti od liečených pacientov vo veku < 12 rokov, ktorí boli v štúdiu HAVEN 2 liečení aspoň 12 týždňov (N = 59), pretože štúdia sa zamerala hlavne na preskúmanie efektu liečby na základe veku.

<sup>b</sup> Vypočítaný ABR

Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH.

Liečené epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené „bypassovými“ prípravkami.

Všetky epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené a neliečené „bypassovými“ prípravkami.

Pacienti vystavení EMI začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov.

Zdroj: [33, 41]

Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 2 v ukazovateľoch ABR v rámci dlhodobého sledovania pre jednotlivé skupiny A, B a C s profylaxiou EMI v rôznych dávkovacích režimoch

Cieľový ukazovateľ	Skupina A 1.5 mg/kg EMI QW n = 65	Skupina B 3 mg/kg EMI Q2W n = 10	Skupina C 6 mg/kg EMI Q4W n = 10
Medián sledovania, týždeň (min – max)	92,29 (36,1 – 187,7)	68,21 (56,7 – 129,4)	69,43 (8,9 – 144,3)
Liečené epizódy krvácania (ABR-TB), (95 % CI)	0,3 (0,19 – 0,43)	0,2 (0,06-0,54)	1,8 (0,32-10,58)
Všetky epizódy krvácania (ABR-AB), (95 % CI)	3,0 (1,93 – 4,55)	0,8 (0,42-1,54)	2,4 (0,78-7,51)
Liečené epizódy spontánneho krvácania (ABR-SB), (95 % CI)	0,01 (0,01 – 0,07)	NA (NA-NA)	0,9 (0,08-9,93)
Liečené epizódy krvácania do kĺbov (ABR-JB), (95 % CI)	0,2 (0,09 – 0,025)	0,2 (0,06-0,54)	1,3 (0,25-7,11)
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu (ABR-TJB), (95 % CI)	0,1 (0,01 – 0,30)	0,1 (0,03-0,47)	0,5 (0,02-13,77)

QW – raz za týždeň; Q2W – raz za dva týždne; Q4W – raz za 4 týždne

Zdroj: [45]

V štúdiách HAVEN 1 a HAVEN 2 sa porovnávala aj účinnosť profylaxie EMI s výsledkami predchádzajúcej epizodickej a profylaktickej liečby BPA u pacientov, ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili NIS (interim analýza). V štúdiu HAVEN 1 sa v intraindividuálnej analýze (skupina A a skupina C v uvedenom poradí) zistilo, že profylaxia EMI viedla k štatisticky významnému ( $p < 0,0001$ ) 92 % zníženiu ( $RR = 0,08$ ; 95% CI [0,04 – 0,17]) výskytu liečených epizód krvácania (ABR-TB) v porovnaní s predchádzajúcou epizodicou liečbou BPA (skupina A) hodnotenou v NIS pred zaradením do štúdie HAVEN 1; ako aj k štatisticky významnému ( $p = 0,0003$ ) 79 % zníženiu ( $RR = 0,21$ ; CI [0,09 – 0,49]) ABR-TB v porovnaní s predchádzajúcou profylaxiou BPA (skupina C) hodnotenou v NIS pred zaradením do štúdie HAVEN 1. Výsledky sú znázornené v Tabuľka 12 [44].

Intraindividuálna analýza štúdie HAVEN 2 preukázala, že profylaxia EMI s režimom 1,5 mg týždenné (rameno A) viedla ku klinicky významnému 99 % zníženiu ( $RR = 0,01$ ; 95% CI [0,006 – 0,023]) výskytu liečených epizód krvácania u 18 pediatrických pacientov po aspoň 12 týždňoch liečby, v porovnaní s údajmi o výskytu epizód krvácania zozbieranými v NIS (n=18) s liečbou BPA, ktorú pacienti dostávali pred zaradením do štúdie (ABR-TB: 0,2 oproti 19,9 v uvedenom poradí). Medián dĺžky sledovania v NIS bol 88,57 (55,9-92,6) týždňov [45].

Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie HAVEN 1: Intraindividuálne porovnanie ABR-TB pri profylaxii EMI v porovnaní s predchádzajúcou e/p BPA (pacienti z NIS).

Liečené epizódy krvácania (ABR-TB)	Skupina A – NIS: predchádzajúca eBPA (n=24)	Skupina A: pEMI 1,5 mg/kg raz za týždeň (n=24)	Skupina C – NIS: predchádzajúca pBPA (n=24)	Skupina C: pEMI 1,5 mg/kg raz za týždeň (n=24)
Čas analýzy	21,14 (10,6 – 33,9)	30,86 (0,1 – 48,9)	32,14 (8,1 – 49,3)	30,14 (6,9 – 45,3)
ABR-TB (95 % IS)	21,6 (15,40 – 30,22)	1,7 (0,71 – 4,06)	15,7 (11,08 – 22,29)	3,3 (1,33 – 8,08)
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95 % IS)	-	-	12,5 (2,7 – 32,4)	70,8 (48,9 – 87,4)
Medián ABR (IQR)	-	-	12,0 (5,73 – 24,22)	0,0 (0,00 – 2,23)
% zníženie, RR (CI), p-hodnota	92% 0,08 (0,04 – 0,17); <0.0001		79% 0,21 (0,09 – 0,49), 0,0003	

pEMI – profylaxia EMI

eBPA – epizodická bypasová liečba

pBPA – profylaktická bypasová liečba

NIS – neintervenčná štúdia

Zdroj: [33, 44]

### Kvalita života (D0012, D0013) [44, 45, 51, 52]

Porovnanie kvality života s relevantnými komparátormi DR nedodal.

Kvalita života bola meraná pomocou dotazníkov špecifických pre pacientov s hemofíliou (**Haem-A-QoL; Haem-A-QoL-SF; InhibQoL**), ako aj dotazníkom určeným na meranie všeobecnej kvality života (**EQ-5D-5L**). V štúdiu HAVEN 1 bol preukázaný štatisticky významný a klinicky významný vplyv profylaxie EMI na všeobecnú kvalitu života, ako aj kvalitu života súvisiacu s fyzickým zdravím a zohľadňujúcu špecifiká hemofílie u pacientov s predchádzajúcou epizodickou BPA v porovnaní so skupinou pacientov, ktorá EMI nedostávala (rameno A vs. rameno B). Pre profylaxiu EMI v porovnaní so žiadnou profylaxiou sa hodnotil upravený priemer pozorovaných rozdielov v 25. týždni a klinická významnosť nameraných rozdielov bola odvodená z publikovanej literatúry [44, 53]. Podrobnejšie výsledky uvádzame nižšie:

- Skóre na subškále fyzického zdravia Haem-A-QoL: 21,6 bodu (95%CI, [7,9-35,2]; P=0,003), za klinicky významný rozdiel sa považuje 10 bodov a viac.
- Celkové skóre na Haem-A-QoL: 14,0 bodov (95%CI, [5,6-22,4]; P=0,002), za klinicky významný rozdiel sa považuje 7 bodov a viac.
- Skóre na EQ-5D-5L VAS: -9,7 bodu (95%CI, [-17,6 až -1,8]; P=0,02); za klinicky významný rozdiel sa považuje 7 bodov a viac.
- EQ-5D-5L index užitočnosti: -0,16 bodu (95%CI, [-0,25 až -0,07]; P=0,001); za klinicky významný rozdiel sa považuje 0,07 bodu a viac.

Kvalita života u pediatrických pacientov (HAVEN 2) bola hodnotená dotazníkom špecificky upraveným pre túto skupinu (Haem-A-QoL-SF), ako aj dotazníkom určeným pre pacientov s hemofíliou s inhibítorom FVIII (Inhib-QoL). Hodnotila sa zmena dosiahnutého skóre v danom týždni oproti východiskovej hodnote (Týždeň 1) a klinická významnosť nameraných rozdielov bola odvodená z publikovanej literatúry [45]. Podrobnejšie výsledky uvádzame nižšie:

- Zmena oproti východiskovej hodnote na subškále fyzického zdravia Haem-A-QoL-SF v 25. týždni v ramene A (<12 rokov): - 11,3 bodu (95%CI, [-18,2 až -4,37]; n=20), za klinicky významný rozdiel sa považuje 10 bodov
- Zmena oproti východiskovej hodnote na subškále fyzického zdravia Haem-A-QoL-SF v 188. týždni v ramene A (≥8 až <12 rokov): -23,30 bodu (95%CI, [-43,35 až -3,24]; n=11), za klinicky významný rozdiel sa považuje 10 bodov [52].
- Zmena oproti východiskovej hodnote v Inhib-QoL v 25. týždni, rameno A (<12 rokov): -31,6 (95%CI, [-36,8 až -26,3]; n=58), za klinicky významný rozdiel sa považuje 10 bodov
- Zmena oproti východiskovej hodnote v Inhib-QoL v 188. týždni, rameno A (<12 rokov): -23,59 (95%CI, [-27,38 to -19,80]; n=58), za klinicky významný rozdiel sa považuje 10 bodov [52].

- V ramene A z 89 % opatrovateľov, ktorí vyplnili na začiatku dotazník Inhib-QoL, 28 % uviedlo, že ich dieťa nevymeškalo žiadny deň v škôlke/škole počas 4 týždne pred vyplnením dotazníka; do 13. týždňa liečby EMI sa to zvýšilo na 61 %.
- Priemerný podiel dní vynechaných v škôlke/škola na začiatku bol 0,41 (95 % CI, 0,29-0,53); v 13. týždni po liečbe EMI sa počet dní znížil na 0,25 (95 % CI, 0,01-0,49) a zostal nízky vo všetkých nasledujúcich časových bodoch.

#### 4.2.4. Výsledky profylaxia EMI v porovnaní s profylaxiou aPCC

##### Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Z výsledkov nepriameho porovnania vyplýva, že profylaktická liečba EMI je účinnejšia pri znižovaní ABR v porovnaní s profylaxiou BPA. Tabuľka nižšie zobrazuje relatívnu mieru (rate ratio) ABR medzi profylaxiou BPA, profylaxiou EMI a O.D. liečbou BPA. Z výsledkov ITC vyplýva, že pacienti užívajúci profylaxiu BPA majú približne 3-násobne vyššiu ABR než pacienti s profylaxiou EMI - RR pre EMI vs BPA je 0,36 (95% CI: 0,32-0,4). DR v odpovedi na výzvu označil výsledky pre BPA ako výsledky pre aPCC, keďže sa odkazuje na štúdiu Antunes 2014, v ktorej bola zastúpená iba profylaxia aPCC (a nie rFVIIa). Bližšie sa tejto otázke venujeme v diskusii.

Tabuľka 13: Výsledky ITC: porovnanie celkovej ročnej miery krvácania (ABR), rate ratio (95% interval spoľahlivosti)

	on demand BPA	profylaxia BPA*	profylaxia EMI
On demand	-	2,88 (2,72-3,04)	8,03 (7,24-8,92)
profylaxia BPA*	0,35 (0,33-0,37)	-	2,79 (2,48-3,14)
profylaxia EMI	0,12 (0,11-0,14)	<b>0,36 (0,32-0,4)</b>	-

\*štandardne BPA zahŕňa aPCC a rFVIIa, avšak v tomto prípade DR interpretuje výsledky BPA pre aPCC, viď popis vyššie  
Zdroj: [48]

##### Kvalita života (D0012, D0013)

Súčasťou ITC nebolo porovnanie v kvalite života. DR v modeli pre pacientov s profylaktickou liečbou aPCC používa hodnoty kvality života z NIS vypočítané na základe dotazníka EQ-5D-5L u 24 pacientov užívajúcich pBPA pred zaradením do štúdie HAVEN 1. Pre pacientov s profylaktickou liečbou EMI používa hodnoty kvality života zo štúdie HAVEN 1 vypočítané z tých istých pacientov po zaradení do štúdie HAVEN 1. Hodnoty utilít a diskusia k prístupu DR v modelovaní kvality života je k dispozícii v časti 5.2.4.

#### 4.3. Bezpečnosť

##### 4.3.1. Hodnotený ukazovateľ

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce účinky.
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

##### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Celkový bezpečnostný profil Hemlibry u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII je založený na údajoch z klinických štúdií HAVEN 1 a 2, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2; klinickej štúdie HAVEN 4 a zo sledovania po uvedení lieku na trh. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (249 pacientov).

Štúdia **HAVEN 4** (NCT03020160) bola multicentrická, otvorená, dvojstupňová, nerandomizovaná štúdia fázy III, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť, bezpečnosť, farmakokinetiku, farmakodynamiku, kvalitu života súvisiacu so zdravím (Haem-A-QoL; Haem-A-QoL-SF) a preferenciu pacientov voči novému liečivu u pacientov s hemofíliou A.

Štúdiá bola nadizajnovaná na dve kohorty, prvá kohorta bola predbežná nábehová (tzv. Run-in) na stanovenie farmakokinetického režimu a následná „predĺžená kohorta“ (extended cohort), ktorá slúžila na testovanie účinnosti a bezpečnosti liečiva. Hlavným cieľom štúdie bolo zhodnotiť dávkovací režim raz mesačne, vrátane iniciačnej a udržiavacej dávky a bezpečnosť. Pacientom v run-in kohorte bola podaná dávka liečiva EMI 6 mg/kg subkutánnou injekciou každé 4 týždne bez iniciačnej dávky aspoň počas 24 týždňov. Po 24 týždňoch profylaktickej liečby EMI mohli všetci pacienti pokračovať na liečbe 6 mg/kg každé 4 týždne, alebo mali možnosť zvýšiť dávku na 3 mg/kg podávané každý týždeň, ak spĺňali kritéria protokolu (výskyt 2 a viac kvalifikovaných krvácaní počas 24 týždňov liečby EMI). Pacientom v predĺženej kohorte bola aplikovaná dávka liečiva EMI 3 mg/kg každý týždeň po dobu 4 týždňov (iniciačná dávka), po ktorej nasledovala dávka 6 mg/kg každý 4. týždeň (udržiavacia dávka) počas 24 týždňov.

#### Opis populácie v štúdiu HAVEN 4

Štúdiu HAVEN 4 tvorili pacienti starší ako 12 rokov s ťažkou vrodenu hemofíliou A (normálna aktivita FVIII < 1 %) bez inhibítora FVIII alebo s hemofíliou A s inhibítorom FVIII, ktorí podstúpili liečbu FVIII alebo inými „bypassovými prípravkami“. Priemerný vek v nábehovej kohorte (tzv. Run-in) bol 37,3 (SD; 13,3) rokov, pričom 100% pacientov pred tým podstúpilo epizodickú liečbu. V predĺženej kohorte bol priemerný vek 38,7 roka (SD; 15,7), 27% pacientov pred tým podstúpilo epizodickú liečbu, 30% profylaktickú liečbu.

### 4.3.3. Výsledky profylaxia EMI v porovnaní bez profylaxie po predchádzajúcej BPA

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Komparatívna bezpečnosť voči relevantným komparátrom nebola preukázaná.

Vo všeobecnosti liečba Hemlibrou bola dobre tolerovaná a najčastejšie vyskytujúcimi NU hlásenými u  $\geq 10$  % pacientov boli: reakcie v mieste podania injekcie (20 %), bolesť hlavy (15 %) a artralgia (14%). Všetky reakcie v mieste podania injekcie pozorované v klinických skúšaníach s Hemlibrou boli hlásené ako nezávažné a ich intenzita bola zvyčajne mierna až stredne závažná. Menej často sa vyskytovali infekcie, poruchy gastrointestinálneho traktu, kože a podkožného tkaniva a ciev. Najzávažnejšími nežiadúcimi reakciami na liek (adverse drug reactions, ADR) hlásenými v klinických skúšaníach s Hemlibrou boli trombotická mikroangiopatia (TMA) a trombotické príhody, ktoré zahŕňali trombózu kavernózneho sínusu (cavernous sinus thrombosis, CST) a trombózu povrchových žíl vyskytujúcu sa súčasne s nekrózou kože. Celkovo traja pacienti (0,8 %), ktorí v klinických skúšaníach dostávali profylaxiu Hemlibrou, predčasne ukončili liečbu z dôvodu ADR, ktorými boli TMA, nekróza kože vyskytujúca sa súčasne s povrchovou tromboflebitídou a bolesť hlavy. Tieto údaje sú výsledkom komplexného monitorovania štúdií HAVEN 1 – 4 [33]. Podrobnosti o NU v rámci jednotlivých štúdií uvádzame nižšie:

- V klinickej štúdiu HAVEN 1 bolo hlásených päť trombotických príhod. U dvoch pacientov sa vyskytla tromboembolická príhoda, ktorá však nevyžadovala antikoagulačnú liečbu a jeden pacient pokračoval v liečbe Hemlibrou. TMA sa vyskytla celkovo u 3 pacientov, z ktorých dvaja pacienti pokračovali v liečbe Hemlibrou po odznení symptómov a pre jedného pacienta bola komplikácia fatálna [44]. Výskyt NU v jednotlivých ramenách v štúdiu HAVEN 1 je znázornený nižšie, vid
- Tabuľka 14. Údaje sú reportované od začiatku až do ukončenia štúdie (ramená A, C, D), pri mediáne (max-min) sledovania 133,97 (0,1-249,1) týždňov. Rameno B (kontrola) obsahuje údaje o NU zaznamenané iba počas podávania epizodickej BPA, t.j. do 24 týždňa pred prechodom na profylaxiu EMI. Rameno B (EMI) obsahuje údaje o NU zaznamenané po prechode na profylaxiu 1,5 mg/kg EMI po 24. týždni v štúdiu [51].
- Spoločným znakom všetkých TMA/trombotických príhod bolo použitie liečby aPCC pri závažnom krvácaní, v dávke >100 U/kg za  $\geq 24$  hodinový interval [44]. Aby sa predišlo výskytu prípadov TMA, odporúča sa dodržiavať dávku aPCC nie väčšiu ako 100 U/kg za 24 hodinový interval a zväziť laboratórne monitorovanie liečby [33].
- Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov bola v štúdiu HAVEN 1 2,7% [48]. Celkový súhrn nežiadúcich účinkov zo štúdie je znázornený na Obrázok 2.
- Bezpečnostný profil Hemlibry skúmaný v štúdiu HAVEN 2 bol medzi dojčatami, deťmi, dospievajúcimi a dospelými celkovo zhodný. V klinickej štúdiu v pediatrickej skupine neboli hlásené žiadne prípady TMA a tromboembolické príhody [33]. Celkovo bolo hlásených 712 nežiadúcich účinkov, z toho závažných bolo 19,3%; 3. stupňa 17%. Súhrn NU zo štúdie HAVEN 2 je znázornený na Obrázok 3.

- V štúdiu HAVEN 4 sa nevyskytli žiadne NÚ vedúce k úmrtiu, alebo k prerušeniu liečby. Výsledky o bezpečnosti v run-in kohorte boli konzistentné s ostatnými HAVEN štúdiami. V predĺženej kohorte bolo celkovo u 30 (73 %) zo 41 pacientov pozorovaných 148 NÚ. NÚ prvého stupňa boli hlásené u 15 pacientov (37 %) zo 41, druhého stupňa u 14 pacientov (34 %). U jedného pacienta sa vyskytol jeden závažný NÚ (tretí stupeň; rabdomyolýza), ale investigátorom bol hodnotený ako nesúvisiaci s liečbou liečivom EMI. Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii vid' Obrázok 4. NÚ vyskytujúce sa u viac ako 5 % liečených pacientov v predĺženej kohorte boli: zápal nosohltana (27 %), vedľajšie reakcie spôsobené aplikáciou injekcie (22 %), bolesť kĺbov (20 %), bolesť hlavy (12 %), bolesť v končatinách (10 %), infekcia horných dýchacích ciest (7 %) [46].

Tabuľka 14: Výskyt nežiadúcich účinkov v jednotlivých ramenách v klinickej štúdiu HAVEN 1

NÚ	A: 1.5 mg/kg EMI (n=34)	B (kontrola): bez EMI (n=18)	B (EMI): 1.5 mg/kg EMI (n=18)	C: 1.5 mg/kg EMI (n=49)	D: 1.5 mg/kg EMI (n=11)
Počet NÚ (bez závažných NÚ), n %	33/34 (97.06%)	9/18 (50.00%)	15/18 (83.33%)	42/49 (85.71%)	9/11 (81.82%)
Počet závažných NÚ, n %	11/34 (32.35%)	5/18 (27.78%)	4/18 (22.22%)	9/49 (18.37%)	2/11 (18.18%)

NÚ – nežiaduce účinky

Zdroj: [44]

Obrázok 2: Celkový súhrn nežiadúcich účinkov v klinickej štúdiu HAVEN 1

n (%)	(N = 112)
Počet NU, n	457
Pacienti s $\geq 1$ NU, n (%)	96 (85,7)
Závažné NU	19 (17,0)
Trombotická mikroangiopatia (TMA)	3 (2,7)
Tromboembolická udalosť	2 (1,8)
Úmrtie	1 (0,9)
Prerušenie liečby v dôsledku NU	3 (2,7)
Stupeň $\geq 3$ NU	14 (12,5)
NU súvisiace s liečbou	32 (28,6)
Reakcia v mieste podania injekcie	16 (14,3)

NU – nežiaduce účinky

Zdroj: [48]

Obrázok 3: Nežiaduce účinky v klinickej štúdiu HAVEN 2

Nežiaduce účinky	Celkom N = 88
Počet NU, n (%)	712
Počet pacientov s $\geq 1$ NU, n (%)	82 (93,2)
Fatálne NU	0
Závažné NU	17 (19,3)
Stupeň NU $\geq 3$	15 (17,0)
NU súvisiace s liečbou	30 (34,1)
Reakcia v mieste podania injekcie	27 (30,7)
AEs of special interest, n (%)	1 (1,1)*
Anafylaktické reakcie	0 (0)
Tromboembolická udalosť	0 (0)
Trombotická mikroangiopatia(TMA)	0 (0)

Zdroj: [48]

Obrázok 4: Zhrnutie NÚ počas trvania štúdie HAVEN 4 u predĺženej kohorty

	Predĺžená kohorta (n=41)
Počet NÚ	148
Počet pacientov aspoň s jedným NÚ	30 (73 %)
NÚ s fatálnym výsledkom	0
Závažný NÚ	1 (2 %)
NÚ vedúci k ukončeniu v štúdiu	0
NÚ vedúci k úprave dávkovania alebo prerušeniu	0
Stupeň $\geq 3$	1 (2 %)
Stupeň 2	14 (34 %)
Stupeň 1	15 (37 %)
NÚ súvisiace s liečbou	12 (29 %)
NÚ súvisiace s vedľajším účinkom lokálne aplikovanej injekcie	9 (22 %)
<b>Počet pacientov s NÚ so špeciálnym záujmom</b>	
Systematická hypersenzitivita, anafylaktická reakcia	0
Tromboembolická udalosť	0
Trombotická mikroangiopatia	0

Zdroj: [48]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [33]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie. Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie Hemlibry sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ, ak lekár rozhodne, že je to vhodné. Lekár a opatrovateľ majú rozhodnúť, či je vhodné, aby si dieťa samo podávalo injekcie Hemlibry. Neodporúča sa však, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

**V priamom porovnaní v štúdiu HAVEN 1 nebola preukázaná dostatočná klinická účinnosť liečby EMI voči profylaxii aPCC**, keďže v štúdiu HAVEN 1 chýbalo kontrolné rameno, ktoré by zahŕňalo pacientov na profylaxii aPCC. Výsledky o účinnosti liečby pochádzajú iba z intraindividuálnych analýz s použitím historickej kontroly zo štúdie NIS, ktoré považujeme za veľmi neisté, keďže ide o nepriame porovnania v rámci dvoch nezávislých štúdií, t.j. nie v jednom časovom období. Vzhľadom na to, že tieto porovnania boli brané ako sekundárne ukazovatele v štúdiách, rozhodli sme sa ich v tomto hodnotení pre úplnosť uviesť. Okrem iného, analýzy z predložených štúdií síce predstavujú v rámci predmetnej liečby dlhú dobu sledovania (2 roky), avšak s relatívne nízkym počtom pacientov v jednotlivých ramenách, čo prináša ďalšiu mieru neistoty do hodnotenia klinického prínosu predmetnej liečby.

**V nepriamom porovnaní profylaxia EMI voči profylaxii BPA (resp. predpokladáme, že iba aPCC, vid' externá validita ITC) dosiahla štatisticky významné zlepšenie miery krvácajúcich epizód.** Podľa výsledkov ITC mali pacienti s profylaxiou EMI približne 3-násobne nižší výskyt krvácajúcich epizód než pacienti s profylaxiou BPA, relatívna miera ABR pre EMI vs BPA bola 0,36 (95% CI: 0,32;0,40).

**V štúdiu HAVEN 1 profylaktická liečba liečivom EMI viedla k štatisticky signifikantnému a klinicky významnému zníženiu ročnej miery krvácania iba v rámci hodnotenia skupiny, ktorá dostávala predchádzajúcu a následnú epizodickú liečbu BPA** (porovnanie rameno A vs. rameno B). V populácii pacientov nad 12 rokov viedla profylaxia EMI k štatisticky významnému ([RR]=0,13; p<0,0001) 87 % poklesu počtu liečených krvácaní (ABR-TB) v porovnaní so skupinou bez profylaxie (dostávala iba epizodickú BPA, rameno B). 62,9% (95% CI; 44,9 – 78,5) pacientov v skupine s profylaxiou EMI nemalo žiadne krvácania v porovnaní s 5,6% (95% CI; 0,1 – 27,3) pacientov v skupine bez profylaxie (rameno B). Dodatočné analýzy preukázali štatisticky významné 80% zníženie v ukazovateli všetky krvácania ([RR]= 0,20; p<0,0001); 92% zníženie vo výskyte spontánnych krvácaní ([RR]=0,08; p<0,0001); 89% zníženie výskytu krvácania do kĺbov ([RR]=0,11; p = 0,0050) a 95% zníženie výskytu

krvácení do cieľového kľbu ([RR]=0,05; p = 0,0002) v skupine užívajúcej EMI v porovnaní so skupinou bez profylaxie (rameno B). Medián sledovania pacientov s profylaxiou bol 29,29 týždňa, pacientov bez profylaxie 24,14 týždňov. Okrem toho, analýza dát z dlhodobého sledovania (medián 109,29 týždňov), t.j. do ukončenia štúdie HAVEN 1 preukázala, že všetci pacienti v štúdiu (n=113), ktorí užívali EMI v dávke 1,5 mg/kg 1x týždenne až do ukončenia štúdie, a boli pred tým liečení p/eBPA (porovnanie s NIS štúdiu), dosahovali aj po ukončení štúdie relatívne nízke hodnoty ABR vo všetkých hodnotených ukazovateľoch. Podobné výsledky asociované s poklesom v ročných epizódach krvácania po profylaxii EMI boli pozorované aj v skupine pacientov pod 12 rokov (HAVEN 2). Tieto výsledky však majú nízku kvalitu dôkazu vzhľadom na to, že štúdia HAVEN 2 bola nerandomizovaná, otvorená a nekontrolovaná.

**Liečba bola relatívne bezpečná a dobre tolerovaná.** Priame aj nepriame porovnanie s pBPA chýba. Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami na liek boli trombotická mikroangiopatia (TMA) a trombotické príhody, ktoré viedli k jednému úmrtiu (HAVEN 1) a boli dôsledkom liekovej inakcie s aPCC. Spoločným znakom všetkých TMA/trombotických príhod bolo použitie liečby aPCC pri závažnom krvácaní, v dávke >100 U/kg za ≥24 hodinový interval. Po úprave dávkovania (celková dávka aPCC nemá prekročiť 100 U/kg v prvých 24 hodinách liečby) nemali žiadni ďalší pacienti TMA alebo inú závažnú TE (HAVEN 2, HAVEN 4).

Štúdia HAVEN 2 **preukázala účinnosť EMI v znížení epizód krvácania u pacientov mladších ako 12 rokov aj v kratších režimoch podávania** (raz za 2 týždne, raz za 4 týždne), **avšak s relatívne nízkou mierou dôkazu** z dôvodu neprítomnosti kontrolnej skupiny v štúdiu (skupina iba s e/p BPA), nízkeho počtu pacientov v oboch ramenách (n=10), ale pri relatívne dostatočnej dĺžke sledovania (skupina B pri mediáne sledovania 68,21 [56,7-129,4] týždňov; skupina C pri mediáne sledovania 69,43 [8,9-144,3] týždňov).

**Spôsob aplikácie EMI je oproti profylaktickému podávaniu aPCC výrazne priaznivejší. Vplyv liečby EMI voči profylaktickej aPCC na kvalitu života pacientov s hemofiliou A s inhibítorom FVIII nebol preukázaný v štúdiu HAVEN 1, ani v ITC. Hodnoty pre kvalitu života, ktoré DR používa v modeli pochádzajú z intraindividuálnej historickej kontroly, teda je zaťažené veľkou neistotou.**

**V rámci hodnotenia klinického prínosu predmetnej liečby boli identifikované viaceré nedostatky a s tým spojené aj zdroje neistoty súvisiace s internou a externou validitou štúdií.**

- Predložené štúdie zahŕňali populáciu pacientov 2 – 75 rokov, pričom DR žiada kategorizáciu pre všetky vekové skupiny.
- V štúdiách chýba potvrdenie o účinnosti liečby EMI pre pacientov s nízkym titrom inhibítora FVIII (titer inhibítora ≤5,0 BU/ml).
- DR ani po výzve na opravu žiadosti dostatočne nepopísal nepriame porovnanie pre EMI vs aPCC, ktorého výsledky sú použité v modeli nákladovej efektívnosti. Nedostatok a nekonzistentnosť informácií o ITC zo strany DR zaťažuje jeho použitie veľkou neistotou.

#### 4.4.2. Validita klinických dát

##### Interná validita

###### Klinická štúdia HAVEN 1

Čiastočne randomizovanú a čiastočne kontrolovanú klinickú štúdiu HAVEN 1 nepovažujeme za vhodnú pre analýzu prínosu EMI voči profylaktickej BPA liečbe. Kvalita dôkazu je vzhľadom na dizajn štúdie veľmi nízka. Máme za to, že v štúdiu HAVEN 1 chýba kontrolné rameno, v ktorom by boli pacienti liečení iba profylaxiou BPA (bez EMI). Výsledky o účinnosti EMI sú založené na nepriamom porovnaní a pochádzajú iba z interim analýzy (intraindividuálne porovnanie s historickou kontrolou s výsledkami ABR z NIS štúdie) ramena C (z HAVEN 1) so štúdiu NIS, čo prináša veľkú mieru neistoty do hodnotenia klinických ukazovateľov účinnosti liečby EMI voči profylaxii BPA. Podľa vyjadrenia NICE mohla byť táto neistota čiastočne odstránená zaslepením štúdie HAVEN 1 pred vstupom pacientov zo štúdie NIS, ak by pacienti po prechode do štúdie HAVEN1 nevedeli, že prešli na inú liečbu.

Štúdia HAVEN 1 poskytuje priame porovnanie pacientov užívajúcich profylakticky EMI (skupina A) iba voči skupine, ktorá bola pred tým liečená epizodickou BPA (skupina B, iba eBPA). Pacienti boli v tejto analýze randomizovaní, avšak skupiny predstavovali malú vzorku pacientov, čo vnáša určitú mieru neistoty do hodnotených výsledkov.

Výsledky štúdie pri 109,29 týždňovom mediáne sledovania (2 roky) považujeme za dostatočné pri odhadovaní dlhodobého prínosu liečby. V štúdiu boli zároveň použité dotazníky hodnotiace vplyv liečby na kvalitu života súvisiacu s predmetným ochorením, ako aj všeobecnú kvalitu života. Pre účel hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej liečby DR v modeli použil dáta zo skoršieho sledovania (s profylaxiou 29,29 týždňa; bez profylaxie 24,14 týždňov).

## Klinická štúdia HAVEN 2

Za veľký nedostatok klinickej štúdie HAVEN 2 považujeme chýbanie kontrolného ramena (rameno s profylaxiou BPA), čo vo významnej miere znižuje silu dôkazu o účinnosti liečby u pacientov mladších ako 12 rokov. Štúdia je vo svojom dizajne zameraná predovšetkým na hodnotenie vplyvu dávkovania predmetnej liečby a neprítomnosť kontrolnej skupiny prináša značnú mieru neistoty pri hodnotení účinnosti liečby. V štúdiu zároveň chýbajú post hoc analýzy vplyvu liečby po samostatnej predchádzajúcej epizodickej a profylaktickej liečbe BPA, čo je pravdepodobne spôsobené aj menším počtom pacientov v každom ramene. Sila dôkazu intraindividuálnej analýzy pacientov, ktorí prešli zo štúdie NIS po absolvovaní BPA do štúdie HAVEN 2 na profylaktickú liečbu EMI je v značnej miere oslabená nezaslepením štúdie po prechode pacientov do štúdie HAVEN 2. Z dôvodu nezaslepenia štúdie je nejasné riziko bias v rámci hodnotenia kvality života, keďže ide o subjektívny ukazovateľ. Pozitívom je však implementácia dotazníkov hodnotiacich vplyv liečby na kvalitu života asociovanú s predmetným ochorením, upravenú pre potreby detských pacientov, ako aj pacientov s inhibítorom.

## Nepriame porovnanie (ITC)

Nie je možné vyhodnotiť internú validitu ITC, keďže DR dodal iba jeho výsledky bez podrobného opisu metodiky, zhodnotenia rizika bias zahrnutých štúdií a pod. CADTH v hodnotení preferoval použitie nepriameho porovnania, avšak nehodnotil jeho internú validitu.

## **Externá validita**

### Klinické štúdie HAVEN 1 a 2

Externú validitu predložených štúdií považujeme iba za čiastočne dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Populácia pacientov v predložených štúdiách v prevažnej miere spĺňala kritéria pre slovenských pacientov v predmetnej indikácii.

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opieral o hodnotenie SUKL, CADTH a IQWiG. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- Štúdie HAVEN 1 (94%) a HAVEN 2 (97%) zahŕňali prevažne pacientov (mužov) s ťažkou hemofíliou A a s vysokým titrom inhibítora ( $\geq 5,0$  BU/ml), pričom DR žiada o kategorizáciu pre všetkých pacientov s inhibítorom. Potvrdenie o účinnosti liečby EMI u pacientov z nízkym titrom inhibítora (slabí responderi) tým pádom chýba. Na základe spomínaných skutočností preto SÚKL odporučil hradenie predmetnej liečby iba pacientom s hemofíliou A s vysokým titrom inhibítora ( $\geq 5,0$  BU/ml) faktora VIII [54]. S týmto rozhodnutím sa stotožňujeme.
- DR žiada o kategorizáciu pre všetky vekové kategórie. Predložené štúdie však zahŕňali populáciu 2 – 75 rokov. V súčasnosti prebieha štúdia hodnotiacia účinnosť EMI u pacientov vo veku od 0-3 rok (NCT05248594), ktorej ukončenie je plánované na December 2023 [55].
- Evidujeme skutočnosť, že väčšina pacientov v populácii s hemofíliou A s inhibítorom FVIII sú muži s ťažkou formou hemofílie (podľa štatistík v britskej populácii 71%), avšak v štúdiách chýbajú dôkazy o účinnosti liečby pre pacientov s miernou a stredne ťažkou formou hemofílie A s inhibítorom FVIII. Uvedomujeme si ale skutočnosť, že táto skupina predstavuje relatívne malé percento pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII (podľa štatistík v britskej populácii 18% mierna a 10% stredne ťažká) [38].



- Predložené štúdie zahŕňali relatívne malý počet pacientov v jednotlivých hodnotiacich/porovnávacích ramenách, čo vnáša značnú mieru neistoty do predmetného hodnotenia, avšak pri dostatočne dlhej dĺžke sledovania (2 roky).

### Nepriame porovnanie (ITC)

DR nedodal dostatok informácií potrebných pre zhodnotenie externej validity ITC. Ako potenciálny problém sme identifikovali spôsob použitia výsledkov ITC v modeli nákladovej efektívnosti, keďže pri výsledkoch ITC uvádza, že ide o výsledky pre ukazovateľ ABR, teda celková miera krvácaní, zatiaľ čo v modeli získané RR z ITC používa pre ABR-TB, teda iba pre liečené krvácania. Ďalším problémom externej validity je nejasnosť v zložení ramena „profylaxia BPA“ v ITC. DR totiž v dodanej tabuľke s RR v rámci odpovede na 2. výzvu ako aj vo FER označuje jedno z ramien ako „profylaxia BPA“, pričom ale výsledky interpretuje ako profylaxia aPCC. Štúdia Antunes et al. 2014, ktorá podľa odpovede na výzvu vstupuje do ITC obsahuje v ramene profylaxie iba aPCC. Celkovo však z FER a odpovede na 2. výzvu nie je jasné, či do ITC vstupuje aj iná štúdia s BPA alebo výlučne rFVIIa, resp. ak nie, prečo DR v dodaných výsledkoch používa pojem „profylaxia BPA“. Pre ujasnenie sme od DR e-mailom požadovali doplňujúce informácie k ITC, vysvetlenie však nebolo postačujúce.

Kvôli vyššie uvedeným nedostatkom považujeme ITC za dôkaz s nízkou úrovňou kvality. Jeho použitie v modeli nákladovej efektívnosti pre odvodenie relatívnej účinnosti profylaxie EMI voči profylaxii aPCC v znížení ABR budeme akceptovať, vzhľadom na to, že ITC preferoval aj CADTH v ekonomickom hodnotení v predmetnej indikácii.

### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

V súčasnosti prebieha štúdia INHIBIT (NCT02196207), ktorá sa zameriava na prevenciu tvorby inhibítora faktora VIII, ako aj jeho odstránenie u pacientov s ťažkou hemofíliou A s inhibítormi FVIII. Pri prevencii tvorby inhibítora FVIII sa porovnáva účinnosť profylaktickej liečby pomocou rFVIIIc (Eloctate 65 IU/kg) voči profylaxii EMI (Eloctate profylaxia vs. EMI profylaxia). V časti štúdie, ktorá sa zameriava na odstránenie inhibítora sa porovnáva účinnosť ITI v kombinácii s EMI voči samotnej ITI (Eloctate ITI [100 IU/kg] + EMI vs. Eloctate ITI [100 IU/kg]). Ukončenie štúdie je naplánované na júl 2027 [56].

### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úprave PICO. Bola akceptovaná argumentácia DR a za komparátor bola považovaná profylaxia aPCC. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

## 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 komparátorov?

### 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

**Emicizumab pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti v populácii pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII.** DR predložil ekonomický model založený na výsledkoch pri 29,3 týždňovom mediáne sledovania pacientov liečených profylaxiou EMI v štúdiu HAVEN 1. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol EMI voči profylaktickej liečbe aPCC prínos QALY v hodnote ■■■ pri nižších nákladoch o ■■■ eur, teda bol dominantný.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO preukázal EMI klinický prínos voči profylaktickej liečbe aPCC (+■■■ QALY), pri nižších nákladoch o ■■■ eur, preto je dominantný. EMI pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V modeli zostáva viacero zdrojov neistoty, ktorú však vzhľadom na výrazne dominantný výsledok EMI voči aPCC nie je nutné zohľadniť v dodatočnej zlave.

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

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markovov model. Pacienti môžu byť v dvoch stavoch – „nažive“ alebo „mŕtvi“. Dĺžka jedného cyklu je 1 rok. V rámci stavu nažive sa u pacienta môže objaviť v každom cykle prelomové krvácanie, ktoré však nie je modelované ako samostatný stav. Pri tomto krvácaní pacient užíva dodatočnú liečbu na zastavenie krvácania. Presun medzi stavmi je daný mierou úmrtnosti podľa slovenských úmrtnostných tabuliek, upravených o štandardizovanú mieru úmrtnosti pre pacientov s hemofíliou. DR preložil porovnanie s komparátorom profylaxia, so 100% zastúpením aPCC. Keďže aj EMI je určený na profylaxiu, pre jednoznačnosť ďalej v hodnotení označujeme komparátor ako profylaxia aPCC, pričom skrátene ho nazývame aPCC a intervenciu ako EMI. aPCC sa používa aj na liečbu prelomového krvácania, v texte nižšie jasne oddeľujeme kedy ide o profylaxiu a kedy o liečbu prelomového krvácania. Porovnanie výskytu prelomového krvácania s komparátorom aPCC, ktorý nebol súčasťou štúdie HAVEN-1 je vytvorené pomocou nepriameho porovnania 2 štúdií (bližšie v časti 5.2.3.).

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme, je však spojený s významnou neistotou z dôvodu zvoleného spôsobu modelovania a použitia krátkeho sledovania pre odvodenie dlhodobej účinnosti. Neistotu predstavuje aj úroveň dôkazov. S miernou neistotou je spojený aj výber komparátora. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR zvolil neštandardný spôsob modelovania, v ktorom zahrnul iba 2 zdravotné stavy. Takýto prístup predstavuje viacero problémov:
  - Pacient sa po prekonaní každého liečeného krvácania vracia do východiskového stavu „nažive“, model tak nedokáže zachytiť kumulatívny vplyv krvácania na zdravotný stav, pravdepodobnosť úmrtia a kvalitu života, resp. utility.
  - Rozdiely v kvalite života medzi EMI a aPCC sú dané iba zvolenou liečbou a nie jednotlivými zdravotnými stavmi. Preferovaným postupom je naviazanie utility na klinicky relevantné zdravotné stavy a nie na jednotlivé liečby. Bližšie sa odvodu utility venujeme v časti 5.2.4.
  - Zvolený spôsob modelovania a jeho vyššie pomenované implikácie označil CADTH [57] za najväčšiu neistotu spojenú s modelom.
- DR pri výbere komparátora vychádza z údajov z NHC z roku 2022, ktoré sú však vo viacerých aspektoch nekonzistentné, čo znižuje ich dôveryhodnosť. V jednej časti dokumentu je uvedený počet pacientov s ťažkým stupňom hemofílie A s inhibítorom 6, v inej časti je súčet pacientov 5. DR tiež vo FER predpokladá 5 pacientov (z toho 3 liečení Hemlibra na výnimku ZP), pričom podľa vyjadrenia odborníka A je podľa aktuálnych údajov z Národného registra hemofílie k januáru 2023 liečených 7 pacientov s inhibítorom, z toho 5 pacientov je liečených liekom Hemlibra na výnimku ZP. Podrobnejšia diskusia kvýberu komparátora je v časti 3.2.1.

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

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 2 roky. Zvolený bol časový horizont 99 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model počíta so 100% zastúpením mužov a s priemernou váhou podľa veku na základe informácií od NHC.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme počiatkový vek a časový horizont.** Ostatné nastavenia akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Priemerný počiatkový vek pacientov je nízky. V hodnotení CADTH [57] bol predložený a akceptovaný počiatkový vek pacientov 20 rokov. NIHO nedisponuje podrobnými údajmi o veku pacientov s hemofíliou A a inhibítorom na Slovensku, avšak podľa dodaných údajov NHC sú 4 pacienti vo veku nad 12 rokov a 2 pacienti vo veku pod 12 rokov. Zároveň DR vo FER uvádza, že podľa informácií z NHC sa lieči v predmetnej populácii 5 pacientov, z toho 4 vo veku do 18 rokov a 1 dospelý pacient. NIHO použil ako počiatkový vek 10 rokov vzhľadom na nedostatok, resp. nekonzistentnosť informácií zo Slovenska a s ohľadom na vyšší vek v hodnotení CADTH. Táto zmena zvyšuje celkové náklady EMI o ■■■ eur a rozdiel v QALY medzi EMI a aPCC znižuje o ■■■, pričom EMI je naďalej dominantný.
- V CADTH bol akceptovaný celoživotný horizont, do maximálneho veku 100 rokov. Vzhľadom na zvýšenie začiatkového veku na 10 rokov sme preto upravili horizont na 90 rokov. Zmena časového horizontu na 90 rokov nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pri odvodení relatívnej účinnosti v znížení ABR-TB pre EMI vs aPCC vychádza z údajov HAVEN 1, pri mediáne užívania EMI (rameno A) 29,3 týždňa. Relatívnu účinnosť v znížení ABR-TB preberá DR z nepriameho porovnania, ktoré je bližšie opísané v odseku *Riziko krvácania* nižšie. Výskyt nežiadúcich účinkov DR prebral z HAVEN 1 pre EMI a z NIS pre aPCC. DR v modeli nepredpokladá prínos EMI v zlepšovaní mortality, ale prínos voči aPCC vzniká vzhľadom na vyššiu hodnotu utility.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zvolené nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu extrapolácie krátkodobých výsledkov zo štúdie HAVEN 1 na celoživotný horizont.

#### **Riziko krvácania**

U pacientov, ktorí sú nažive počas každého cyklu nastane určitý počet krvácaní, ktoré je potrebné liečiť. Krvácanie, ani jeho následky nie sú modelované pomocou samostatného stavu, ale sú absorbované v stave „nažive“. S každým liečeným krvácaním sú spojené náklady, ktorým sa bližšie venujeme v časti 5.2.5. Miera liečených krvácajúcich epizód (ABR-TB) pre EMI a pre aPCC vychádza z ITC, ktorého výsledky sú uvedené v časti 4.2.4 vo *forme rate ratio*

(RR) pre ukazovateľ ABR. Hodnoty ABR-TB, ktoré vstupujú do modelu boli naviazané cez RR z ITC na ABR-TB pre O.D. BPA zo štúdie HAVEN 1, ktorá bola 23,3. Týmto spôsobom bola odvodená ABR-TB pre EMI na 2,8 (23,3\*RR 0,12) a pre profylaxiu aPCC na 8,2 (23,3\*RR 0,35).

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** dané nastavenie, avšak je spojené s neistotou z dôvodu nejasnej metodiky, nízkej úrovne dôkazov a taktiež spôsobu modelovania. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR vo FER ani v odpovedi na výzvu č.2 dostatočne nevysvetlil spôsob odvodenia ABR-TB pre aPCC a EMI. NIHO toto vysvetlenie získal vďaka hodnoteniu kanadského CADTH [57], v ktorom bol uvedený spôsob ITC preferovaný. Bližšia diskusia k validite ITC je v časti 4.4.
- Ukazovateľom v ITC podľa popisu DR je ABR, teda celková ročná miera krvácania. DR však získané RR z ITC aplikuje na ukazovateľ ABR-TB, teda iba na liečené epizódy krvácania. DR nepredložil dôkaz pre predpoklad, že získaná miera zníženia ABR je aplikovateľná aj na mieru zníženia ABR-TB. CADTH nepriamo akceptoval tento predpoklad (keďže preferoval použitie ITC).
- Neistota vzniká aj pri použitých hodnotách RR. Vo výsledkoch štúdie HAVEN 1 je uvedené RR pre EMI vs OD BPA vo výške 0,13, avšak v nepriamom porovnaní a v modeli je použité RR 0,12. Zmena RR na 0,13 nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- Ako je uvedené vyššie, DR používa výsledky z krátkodobého sledovania (medián 29,3 týždňa) HAVEN 1, ktoré je podľa NIHO krátko vzhľadom na dlhodobý horizont modelovania. Použitie týchto výsledkov prináša neistotu do modelovania.

#### **Riziko úmrtia**

Úmrtie pacienta, teda prechod medzi stavom „nažive“ a „mŕtvy“ je modelované na základe údajov o priemernej všeobecnej mortalite na Slovensku medzi rokmi 2017-2021 zo ŠÚ SR, ktoré sú upravené o štandardizovanú mieru úmrtnosti (skr. SMR) pre pacientov s hemofíliou. SMR vychádza z Darby et al. [58], v ktorej je uvedené dodatočné riziko úmrtia voči všeobecnej populácii pre pacientov so stredne ťažkou formou hemofílie na úrovni 1,19 (vyjadrené ako násobok všeobecnej mortality) a s ťažkou formou hemofílie na úrovni 2,69. V modeli DR aplikuje pri oboch ramenách SMR na úrovni 1,19, t.j. pre stredne ťažkú formu. DR toto nastavenie argumentuje predpokladom, že profylaktická liečba znižuje riziko krvácania, a tým pacient prechádza z ťažkej závažnosti hemofílie do stredne ťažkej. SMR je aplikovaná konštantne počas celého horizontu modelovania.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Dané nastavenie akceptujeme**, je však spojené s miernou neistotou. DR nepredložil žiadny dôkaz pre predpoklad, že pacienti s ťažkou formou hemofílie majú pri profylaktickej liečbe SMR na úrovni pacientov so stredne ťažkou formou hemofílie. Nastavenie však akceptujeme v súlade s hodnotením CADTH [57], v ktorom bolo akceptované na základe vyjadrenia klinických odborníkov o jeho plauzibilitate.

### **5.2.4. Údaje o kvalite života**

DR použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie. Kvalita života v modeli nezávisí od stavu, ale od liečby, pričom počas celého horizontu je hodnota utility konštantná. DR uvádza, že hodnoty kvality života pre EMI a aPCC pochádzajú z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie HAVEN 1. DR vo FER nevysvetlil spôsob odvodenia týchto hodnôt, preto bol vyzvaný e-mailom na vysvetlenie. DR dodal vysvetlenie, z ktorého vyplýva, že hodnota utility pre aPCC bola vypočítaná na základe údajov zo štúdie NIS, pred zaradením do štúdie HAVEN 1. V modeli nie sú aplikované žiadne disutility, pričom DR toto nastavenie nevysvetľuje.

Tabuľka 15: Hodnoty utilít použité v modeli, podľa liečby

Liečebné rameno	Utilita
EMI	0,810
aPCC	0,620

Zdroj: [48]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, do modelu sme pridali pokles utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zvolený spôsob modelovania, ktorý nepracuje so samostatnými stavmi odrážajúcimi klinický stav pacienta neumožňuje správne modelovanie kvality života. NIHO by preferoval nastavenie, v ktorom kvalita života závisí od stavu pacienta a nie od zvolenej liečby. Zároveň je utilita vyjadrená konštantnou hodnotou, čo nie je klinicky plauzabilné nastavenie. Pomenované nedostatky spôsobujú významnú neistotu pri hodnotení nákladovej efektívnosti. Rovnaký problém pomenoval aj CADTH.
- V modeli nie sú samostatne zohľadnené disutility z dôvodu prelomového krvácania a nežiaducich účinkov. DR toto nastavenie nevysvetľuje, avšak je možné predpokladať, že zníženie utility je zahrnuté už v základných hodnotách utility prevzatých zo štúdie HAVEN 1 a NIS. V tomto smere neistotu spôsobujú rôzne zdroje pre utility (NIS a HAVEN 1) z hľadiska úrovne dôkazu. CADTH pomenoval nekonzistentnosť medzi mierou krvácania a kvalitou života medzi ramenami s profylaxiou BPA a OD BPA liečbou. Pacienti s profylaxiou BPA v štúdiu NIS mali nižšiu mieru krvácania ale aj nižšiu hodnotu kvality života než pacienti s OD BPA v štúdiu HAVEN 1.
- Preferujeme zohľadnenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku, ktoré sme nastavili podľa publikácie Ara and Brazier 2011 [59]. Táto zmena znižuje rozdiel v QALY medzi EMI a aPCC o ■■.

## 5.2.5. Náklady

### Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

### Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 08/2022 kategorizačného zoznamu. Náklady na lieky v modeli zahŕňajú náklady na samotnú profylaktickú liečbu a náklady na liečbu prelomového krvácania. Dávkovanie EMI pri profylaxii je nastavené podľa SPC. V úvodnej fáze (tzv. nasycovacia dávka) sa podáva 3mg/kg raz za týždeň počas 4 týždňov, v udržiavacej dávke je v modeli nastavený režim 1,5mg/kg raz za týždeň. SPC lieku Hemlibra umožňuje aj menej frekvencované dávkovanie, a to 3mg/kg á 2 týždne alebo 6mg/kg á 4 týždne. Dávkovanie aPCC pri profylaxii je nastavené ako priemer odporúčanej maximálnej a minimálnej dávky na kg pri profylaktickej liečbe podľa SPC lieku Feiba, t.j. 85 U/kg. Náklady na profylaktickú liečbu na 1kg váhy pacienta sú zhrnuté v Tabuľka 16.

Liečba prelomového krvácania v oboch ramenách pozostáva z liečby samostatným aPCC, samostatným rFVIIa alebo kombinácie aPCC a rFVIIa. Zastúpenie jednotlivých režimov DR odvodil z informácií z NHC, pričom predpokladá rovnomerné zastúpenie monoterapie aPCC, rFVIIa a ich kombinácie. Rozdielom v liečbe prelomového krvácania medzi ramenami EMI a aPCC je dávkovanie aPCC, rFVIIa, resp. ich kombinácie. DR predpokladá, že pri aPCC sú potrebné vyššie dávky liekov na zastavenie krvácania než pri EMI (viď Tabuľka 17). Ako zdroj uvádza Clinical study report.

Tabuľka 16: Náklady na profylaxiu EMI a aPCC podľa DR

Liečivo (liek)	Balenie	ÚZP / balenie	ÚZP / jednotku	Dávkovanie	Náklady na 1 cyklus (rok) / kg
Emicizumab (Hemlibra)	s.c. 1x1 ml/30 mg	■■■	■■■	Nasycovacia (prvé 4 týždne): 3mg/kg á týž. Udržiavacia: 1,5mg/kg á týždeň	1. rok: ■■■ 2. a ďalší rok: ■■■
	s.c. 1x0,4 ml/60 mg	■■■	■■■		
	s.c. 1.0,7 ml/105 mg	6 620,6 €	63,05 €		
aPCC – Faktor VIII., parent. Inhibitor bypassing. Aktivita (FEIBA)	1x500 U+20 ml solv.	363,8 €	0,73 €	85U/kg á 2 dni	11 300,8 €
	1x1000 U+20 ml solv.	727,5 €	0,73 €		
	1x500 U + 10 ml solv.	363,8 €	0,73 €		

Zdroj: [48]

Tabuľka 17: Náklady na zastavenie prelomového krvácania podľa DR

Liečivo (liek)	Zastúpenie	Dávkovanie a náklady – rameno EMI		Dávkovanie a náklady – rameno APCC	
		Dávkovanie/ 1 krvácanie	Náklady/1 krvácanie/kg	Dávkovanie/ 1 krvácanie	Náklady/1 krvácanie/kg
aPCC (FEIBA)	33,3%	128 IU/kg	93,2 €	132 IU/kg	96,1 €
rFVIIa (NovoSeven)	33,3%	281 mcg/kg	160,5 €	296 mcg/kg	169,0 €
komb. apCC a rFVIIa - aPCC	33,3%	174 IU/kg	303,1 €	319 IU/kg	642,2 €
komb. apCC a rFVIIa - rFVIIa		309 mcg/kg		718 mcg/kg	
SPOLU náklady / 1 krvácanie	100%		<b>185,6 €</b>		<b>302,4 €</b>

Zdroj: [48]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili vo viacerých aspektoch. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady zo ZKL relevantné pre ekonomický model sme porovnali s reálnymi úhradami ZP za obdobie 1-9/2022 podľa údajov z NCZI a tiež so ZKL 02/2023. Lieky FEIBA a NovoSeven sú predmetom centrálného obstarávania liekov vo VŠZP. Keďže príslušné zmluvy s VŠZP nie sú zverejnené, aplikovali sme v modeli jednotkové úhrady podľa reálnych úhrad z dát NCZI [60]. Reálne úhrady za oba lieky boli nižšie než oficiálne (cca ■ zľava pri FEIBA a ■ zľava pri NovoSeven). Aktualizácia znížila rozdiel medzi celkovými nákladmi na EMI a aPCC o ■ eur, pričom EMI zostal dominantný.
- Dávkovanie liekov na zastavenie krvácania a s ním spojené náklady sme pri aPCC upravili na rovnaké ako pri EMI. DR vo FER nevysvetlil ním predpokladaný rozdiel v dávkovaní liekov na zastavenie prelomového krvácania pri profylaxii aPCC a profylaxii EMI. Táto zmena znížila náklady na aPCC o ■ eur, pričom EMI zostal dominantný.
  - *technická poznámka:* DR vo FER vyjadruje dávkovanie uvedené v Tabuľke 17 ako dávkovanie / 1 rok, avšak v modeli toto dávkovanie vstupuje ako dávkovanie / 1 krvácanie.
- Neistotu spôsobuje aj zdroj pre určenie podielov liečby prelomového krvácania. Dodané údaje z NHC z roku 2022 boli vo viacerých aspektoch nekonzistentné. Bližšie sa tejto téme venujeme v časti 6. Podľa údajov od DR, ktoré používa pre dávkovanie aPCC a rFVIIa na prelomové krvácanie bolo zastúpenie jednotlivých režimov ■% aPCC, ■% rFVIIa a ■% pre ich kombináciu. Použitie týchto podielov (namiesto podielov 33% uvedených v Tabuľka 17) by nemalo zásadný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- NIHO pri súčte nákladov na liečbu v ramene EMI identifikoval technickú chybu, v dôsledku ktorej sa započítavali vyššie náklady na 1. rok liečby počas viacerých rokov. Odstránenie tejto chyby znížilo celkové náklady na EMI o ■ eur, pričom EMI zostal dominantný.

#### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nezahrnul náklady na odpad, teda neuvažuje s nespotrebovanými zvyškami liekov pri EMI ani pri aPCC.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nezahrnutie nákladov na nespotrebované zvyšky liekov považujeme za zásadný nedostatok modelu, najmä v prípade odpadu lieku Hemlibra. Vzhľadom na odporúčané dávkovanie a dostupné sily lieku Hemlibra je predpoklad, že nevzniká odpad nerealistický. Podľa SPC lieku Hemlibra sa majú nespotrebované zvyšky injekčnej liekovky vyhodiť. V tabuľke nižšie na príkladoch pacientov s rôznou hmotnosťou ilustrujeme mieru odpadu. Najbližšia dostupná dávka lieku Hemlibra bola vypočítaná za podmienok, ktoré určuje SPC, a to:
  - nemôžu sa kombinovať 2 rôzne sily lieku. DR žiada o kategorizáciu jedného 1ml balenia v sile 30 mg/ml a 2 balení v sile 150 mg/ml – balenie 1x0,4 ml (60mg) a 1x0,7 ml (105mg).
  - pacienti by nemali byť podaní podľa SPC objem väčší ako 2ml na jednu injekciu.
- Keďže nie je dostupná distribúcia hmotnosti pacientov s hemofíliou na Slovensku, pri výpočte sme zvolili tieto zjednodušujúce predpoklady a postup:
  - v dospeljej populácii, pri priemernej hmotnosti 80 kg má 50% pacientov medzi 71-79 kg a 50% pacientov má 81-89kg (resp. viac, vysvetlené nižšie).

- v detskej populácii medzi 10-18 rokom je priemerná hmotnosť 58kg. 50% pacientov má 48-57 kg a 50% pacientov má 59-68 kg.
- vzhľadom na vyššie uvedený predpoklad o rozložení hmotnosti sa pacientom v modeli prideli najbližšia dostupná dávka, t.j. 50% dospelých pacientov má najbližšiu dostupnú dávku Hemlibra 120mg a 50% pacientov má najbližšiu dostupnú dávku 165mg. Obdobná logika je použitá aj pri lieku FEIBA. Miera odpadu, ktorá vzniká pri zaokrúhľovaní na najbližšiu dostupnú dávku pri liekoch Hemlibra a FEIBA je uvedená na príkladoch pacientov s rôznou hmotnosťou v tabuľke nižšie. Ako je uvedené v tabuľke, v prípade dospelaj populácie vystačí dávka Hemlibra 165mg nielen pacientom do v rozmedzí 81-89kg, ale aj pacientom až do hmotnosti 110kg.
- Nastavenie zohľadnenia odpadu pre EMI a aPCC podľa vyššie opísaného nastavenia NIHO zvyšuje celkové náklady na EMI o ■■■ eur a celkové náklady na aPCC o ■■■ eur, pričom EMI zostáva dominantný.

Tabuľka 18: Výpočet miery odpadu (zostatku) EMI a aPCC pri rôznej váhe pacientov

Hmotnosť pacienta v kg	EMI (HEMLIBRA)				aPCC (FEIBA)			
	Udržiavacia dávka mg/kg á týždeň	Potrebná dávka v mg á týždeň	Najbližšia dostupná dávka v mg	Odpad v %*	Odporúčaná dávka v IU/kg á 2dni	Potrebná dávka v IU á 2dni	Najbližšia dostupná dávka v IU á 2dni	Odpad v %*
71	1,5	107	120	13%	85	6035	6500	8%
75	1,5	113	120	7%	85	6375	6500	2%
79	1,5	119	120	1%	85	6715	7000	4%
81	1,5	122	165	36%	85	6885	7000	2%
85	1,5	128	165	29%	85	7225	7500	4%
89	1,5	134	165	24%	85	7565	8000	6%
100	1,5	150	165	10%	85	8500	8500	0%
110	1,5	165	165	0%	85	9350	9500	2%

\*najbližšia dostupná dávka/potrebná dávka -1

Zdroj: vlastné spracovanie NIHO na základe SPC

## Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na nežiaduce účinky pri liečbe EMI a aPCC použil databázu jednotkových nákladov MZ SR a dáta o individuálnych úhradách vyžiadané od NCZI. Jednotkové náklady na jednotlivé nežiaduce účinky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Výskyt nežiaducich účinkov pri jednotlivých liečbach DR prebral zo štúdií HAVEN 1 a NIS. Náklady na nežiaduce účinky sú zohľadnené v každom cykle podľa podielu pacientov na liečbe. DR do modelu nezahrnul náklady na hospitalizáciu pacienta pri prelomovom krvácaní pričom argumentoval, že vzhľadom na spôsob úhrady hospitalizácie na Slovensku tieto náklady nie je možné do modelu zahrnúť. Tento postup DR označil za konzervatívny, keďže výskyt prelomových krvácaní je vyšší v ramene aPCC.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, je však spojené s miernou neistotou pri výške jednotkových nákladov na NÚ. Súhlasíme, že nezahrnutie nákladov na hospitalizáciu pri prelomovom krvácaní je konzervatívny prístup. Nesúhlasíme však s argumentáciou DR, že tieto náklady nebolo možné zahrnúť z dôvodu spôsobu úhrady hospitalizácie na Slovensku. Spôsob výpočtu jednotkových nákladov na NÚ považujeme za nedostatočne vysvetlený. DR vo FER iba uvádza zdroje výpočtu, a nie jeho spôsob. NÚ sa však len v malej miere podieľajú na celkovom výsledku nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 19: Náklady na nežiaduce účinky

Nežiaduca udalosť	EMI - výskyt NÚ/pacienta/cyklus	aPCC - výskyt NÚ/pacienta/cyklus	Jednotkové náklady/NÚ
Perforácia slepeho čreva	0,000	0,062	2 462,95 €
Kompartiment syndróm	0,000	0,062	1 076,57 €
Hemartroza	0,000	0,310	1 454,07 €
Krvácanie	0,000	0,062	1 002,26 €

Nežiaduca udalosť	EMI - výskyt NÚ/pacienta/cyklus	aPCC - výskyt NÚ/pacienta/cyklus	Jednotkové náklady/NÚ
Nedostatok železa v krvi (anémia)	0,062	0,000	1 026,27 €
Krvácanie do svalu	0,000	0,124	1 002,26 €
Pneumónia	0,000	0,062	1 013,32 €
Nekróza kože	0,062	0,000	996,54 €
Trombotická mikroangiopatia	0,062	0,000	1 561,95 €

Zdroj: [48]

## 5.2.6. Ďalšie aspekty modelu

### Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorého výsledok sa prepočítava priamo, bez potreby použitia makra. Model z dôvodu jednoduchosti štruktúry prepočítava výsledok do zopár sekúnd. Celkovo je model prehľadný, čo uľahčovalo jeho pochopenie a úpravu.

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

### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

EMI je v základnom scenári pri navrhovanej dôvernej úhrade ■■■ eur za balenie 30mg (■■■% zľava voči oficiálnej úhrade), ■■■ eur za balenie 60mg (■■■% zľava) a 6 620,56 eur za balenie 105mg (0% zľava) dominantný voči aPCC, pričom dosahuje o ■■■ vyššie inkrementálne QALY a o ■■■ eur nižšie náklady.

Tabuľka 20: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	EMI	aPCC
Roky života - diskontované	■■■	■■■
Roky života - nediskontované	■■■	■■■
QALY - diskontované	■■■	■■■
QALY - nediskontované	■■■	■■■
<b>Náklady</b>		
Lieky - profylaxia	■■■	■■■
Lieky - liečba krvácania	■■■	■■■
Manažment NÚ	■■■	■■■
<b>spolu</b>	■■■	■■■
<b>EMI vs aPCC</b>		
Inkrementálne QALY	■■■	■■■
Inkrementálne náklady	■■■	■■■
<b>ICUR</b>		<b>EMI je dominantný</b>
Prahová hodnota - násobok	■■■	■■■
Prahová hodnota - v eur	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje že EMI je dominantný voči aPCC.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Nastavili sme priemerný počiatkový vek v modeli na 10 rokov, vzhľadom na čo sme upravili aj horizont modelovania na 90 rokov, t.j. do maximálneho veku 100 rokov.



- Do modelu sme pridali pokles utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Upravili sme náklady na liečbu prelomového krvácania pri aPCC na rovnaké ako pri EMI.
- Aktualizovali sme náklady na lieky Feiba a NovoSeven vzhľadom na to, že sú predmetom centrálného nákupu vo VŠZP.
- Opravili sme technickú chybu pri počítaní nákladov na liečbu EMI, ktorá navyšovala celkové náklady na EMI.
- Započítali sme náklady na odpad (z angl. wastage) pri EMI a aPCC.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, EMI je v nastavení podľa NIHO dominantný voči aPCC, pričom dosahuje náklady nižšie o ■■■ eur a vyššie QALY o ■■■. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť nie je preto potrebná zľava.

Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	EMI	aPCC
Roky života - diskontované		
Roky života - nediskontované		
QALY - diskontované		
QALY - nediskontované		
<b>Náklady</b>		
Lieky - profylaxia		
Lieky - liečba krvácania		
Manažment NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>EMI vs aPCC</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		<b>EMI je dominantný</b>
Prahová hodnota - násobok		3
Prahová hodnota - v eur		54 127,60 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

### Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 22: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa počíta z nej.
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

V predložennom ekonomickom modeli aj po úpravách NIHO evidujeme viacero neistôt. Celkovú neistotu nesplnenia podmienok nákladovej efektívnosti však hodnotíme ako nízku, vzhľadom na výrazne dominantný výsledok nákladovej efektívnosti. Detailnejšiu diskusiu o neistote uvádzame v bodoch nižšie:

- DR používa neštandardný spôsob modelovania, ktorý nedostatočne odráža klinický stav pacienta, najmä v dlhodobom horizonte. Takýto spôsob modelovania nedokáže zachytiť kumulatívny efekt krvácaní na kvalitu života a celkový stav pacienta.
- Vzhľadom na nízky počet pacientov a nedostatočné údaje nie je možné jednoznačne určiť komparátor.

- Neistotu spôsobuje aj použitie výsledkov z relatívne krátkeho sledovania zo štúdie HAVEN 1 pre odvodenie dlhodobej účinnosti EMI pri znižovaní miery krvácania.
- Pri odvedení relatívnej účinnosti v znižovaní miery krvácania DR dostatočne nevysvetlil niektoré kroky výpočtu v nepriamom porovnaní.  
DR nepredložil dôkaz pre predpoklad, že pacienti s ťažkou formou hemofílie majú pri profylaktickej liečbe SMR na úrovni pacientov so stredne ťažkou hemofíliou.
- DR pre kľúčové ukazovatele, a to prelomové krvácanie a utilitu kombinuje 2 rôzne zdroje z hľadiska úrovne dôkazu, a to RCT a nerandomizovanú štúdiu. Pri použití údajov z NIS a HAVEN 1 vzniká nekonzistentnosť medzi mierou krvácania a kvalitou života medzi ramenami s profylaxiou BPA a OD BPA liečbou. Pacienti s profylaxiou BPA v štúdii NIS mali nižšiu mieru krvácania ale aj nižšiu hodnotu kvality života než pacienti s OD BPA v štúdii HAVEN 1.
- Neistotu spôsobuje aj určenie podielov liečby pri epizodickom krvácaní, ktoré vychádza z údajov z NHC, ktoré nie sú konzistentné.
- Mierna neistota vzniká aj kvôli chýbajúcemu spôsobu výpočtu jednotkových nákladov na nežiaduce účinky.

#### 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

Emicizumab pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti v populácii pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII. DR predložil ekonomický model založený na výsledkoch pri 29,3 mesačnom mediáne sledovania pacientov liečených profylaxiou EMI v štúdii HAVEN 1. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol EMI voči štandardu liečby aPCC prínos QALY v hodnote ■■■ pri nižších nákladoch o ■■■ eur, teda bol dominantný.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO preukázal EMI klinický prínos voči štandardu liečby aPCC (+■■■ QALY), pri nižších nákladoch o ■■■ eur, preto je naďalej dominantný. EMI pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V modeli zostáva viacero zdrojov neistoty, ktorú však vzhľadom na výrazne dominantný výsledok EMI voči aPCC nie je nutné zohľadniť v dodatočnej zľave.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pri navrhovanej úhrade EMI predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Hemlibra v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur. Čistý dopad v tretí rok od kategorizácie v Scenári 1, t.j. bez zohľadnenia súčasnej úhrady lieku Hemlibra na výnimku v nahrádzanej liečbe, odhadujeme ako úsporu vo výške ■ mil. eur. V Scenári 2, t.j. so zohľadnením úhrady Hemlibra na výnimku v nahrádzanej liečbe, odhadujeme dopad ako náklad vo výške ■ mil. eur. Dôvodom rozdielu je nižšia úhrada Hemlibra vo výnimkovom režime v porovnaní so žiadosťou o kategorizáciu.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR predpokladal zaradenie Hemlibra do ZKL od 05/2023. DR používa vo výpočte dávkovanie podľa SPC, hmotnosť a počet pacientov podľa údajov NHC. DR predpokladá 100% mieru zotrvania na liečbe počas celej dĺžky modelovania. Model nezohľadňuje náklady na lieky FEIBA a NovoSeven použité pri prelomovom krvácaní. Vo výpočte je podľa DR zahrnutá istá miera odpadu (wastage) pri lieku Hemlibra, aj pri nahrádzanej liečbe liekom FEIBA,

Podľa DR je v súčasnosti na Slovensku 5 pacientov s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII, z toho:

- 4 pacienti vo veku do 18 rokov: 1 pacient liečený FEIBA, 1 pacient liečený NovoSeven off-label a 2 pacienti liečení liekom Hemlibra na výnimku ZP;
- 1 pacient nad 18 rokov, liečený liekom Hemlibra na výnimku ZP.

DR pri určení počtu pacientov užívajúcich Hemlibra predpokladá, že 3 pacienti, ktorí sú liečení liekom Hemlibra na výnimku ZP budú v liečbe pokračovať. Ďalej DR predpokladá, že v priebehu rokov 2023 a 2027 začnú liek užívať ďalší 2 pacienti v detskej populácii, prvý v roku 2025 a druhý v 2027. Spolu tak podľa DR bude liek Hemlibra v roku 2027 užívať 5 pacientov. Pri výpočte nákladov na nahrádzanú liečbu DR predpokladá, že títo dvaja pacienti by v scenári bez kategorizovania Hemlibra užívali liek FEIBA.

DR nevysvetlil akým spôsobom odvodil počet nových pacientov v rokoch 2025 a 2027, ani to, prečo dvaja pacienti, ktorí v súčasnosti užívajú profylaxiu FEIBA a NovoSeven po kategorizácii nezačnú užívať liek Hemlibra.

#### 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Noví pacienti liečení EMI	0	0	1	0	1
Pokračujúci pacienti na EMI	3	3	3	4	4
Spolu pacienti liečení EMI	3	3	4	4	5
Náklady na EMI pri navrhovanej úhrade DR	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	0	0	465 267 €	465 267 €	930 535 €
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Noví pacienti liečeni EMI	0	1	0
Pokračujúci pacienti na EMI	3	3	4
Spolu pacienti liečeni EMI	3	4	4
Náklady na EMI pri navrhovanej úhrade DR			
Náklady na nahrádzanú liečbu	- €	155 089 €	465 267 €
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade			

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

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

**Neakceptujeme** predpoklady o počte pacientov, ktorí začnú, resp. budú pokračovať liečbu liekom Hemlibra, ani spôsob započítania nahrádzanej liečby. Taktiež neakceptujeme spôsob započítania odpadu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Na základe vstupu odborníka A predpokladáme, že aktuálne sa lieči v predmetnej populácii 7 pacientov (DR predpokladal 5), z toho 5 sa lieči liekom Hemlibra hradeným na výnimku ZP. Z týchto 5 pacientov sú 4 deti a 1 dospelý. V NIHO scenári predpokladáme, že ďalší 2 pacienti v detskej populácii v súčasnosti dostávajú profylaktickú liečbu FEIBA, aj keď v skutočnosti 1 z nich sa podľa NHC lieči NovoSeven, avšak táto liečba je podávaná off-label.
- DR vo výpočte nákladov na nahrádzanú liečbu počíta iba s nákladmi na nových pacientov, a nie so scenárom, v ktorom by pacienti užívajúci liek Hemlibra užívali inú liečbu. Zároveň nepredpokladá, že pacienti v súčasnosti užívajúci inú liečbu než Hemlibra prejdú po kategorizácii na liek Hemlibra. V scenári NIHO predpokladáme, že po kategorizácii lieku Hemlibra ho bude užívať všetkých 7 pacientov. Vzhľadom na to, že veľká časť predmetnej populácie užíva v súčasnosti liek Hemlibra na výnimku ZP, vytvorili sme 2 scenáre v závislosti od zohľadnenia nahrádzanej liečby:
  - **Scenár 1: v nahrádzanej liečbe nezohľadňujeme úhradu lieku Hemlibra na výnimku.** Všetci pacienti užívajú v nahrádzanej liečbe profylaxiu aPCC. Úhradu na výnimku v tomto scenári nezohľadňujeme najmä z týchto dôvodov:
    - Úhrada lieku na výnimku ZP je z dlhodobého hľadiska veľmi neistá. ZP majú v súlade s novelizáciou 363/2011 Z.z. (§88, ods. 18) znižovať objem úhrad liekov na výnimky. Z tohto dôvodu nie je isté, že aj v prípade ak by liek Hemlibra nebol kategorizovaný, by bol hradený v dlhodobom horizonte vo výnimkovom režime do takej miery ako v súčasnosti.
    - Predpokladáme, že v krátkodobom horizonte ZP použije uvoľnené prostriedky na iné lieky vo výnimkovom režime, preto pravdepodobne nepríde k úspore výdavkov VZP v porovnaní so súčasným stavom.
  - **Scenár 2: v nahrádzanej liečbe zohľadňujeme úhradu lieku Hemlibra na výnimku.** V tomto scenári predpokladáme, že ak by liek Hemlibra nebol zaradený do ZKL, 5 pacientov (4 deti, 1 dospelý) by pokračovalo v užívaní Hemlibra vo výnimkovom režime, a 2 pacienti v detskej populácii by užívali FEIBA. Zároveň predpokladáme, že noví pacienti by dostali liek Hemlibra na výnimku. V tomto scenári aplikujeme na liek Hemlibra vo výnimkovom režime nižšiu úhradu, keďže vzhľadom na centrálny nákup VŠZP je úhrada nižšia než navrhovaná úhrada DR [61].
- V nahrádzanej liečbe sme aktualizovali úhradu aPCC na nižšiu, podľa reálnych úhrad ZP za obdobie 01-09/2022 na základe NCZI výkazov, rovnako ako v modeli nákladovej efektívnosti.
- Pri zohľadnení odpadu sme aplikovali rovnaký postup ako v NIHO-preferovanom nastavení modelu nákladovej efektívnosti. Odpad (zaokrúhlenie na najbližšiu dostupnú dávku), zohľadňujeme pri lieku Hemlibra aj pri lieku FEIBA.
- DR nevysvetlil na základe čoho predpokladá 2 nových pacientov v rokoch 2025 a 2027. Toto nastavenie však ponechávame, vzhľadom na to že predpoklad o žiadnych nových pacientoch v tejto populácii nie je realistický.
- V NIHO nastavení predpokladáme zaradenie Hemlibra do ZKL k 06/2023.

- V dodanom modeli sa nepočíta so starnutím detskej populácie, ktorá v súčasnosti užíva liek Hemlibra na výnimku. Pri týchto pacientoch sa po celý čas aplikuje dávka pri priemernej váhe detskej populácie (od 2-18 rokov). V NIHO nastavení sa táto chyba čiastočne odstráni, keďže pri detskej populácii sa predpokladá vyššia priemerná váha a zohľadňuje sa wastage. Toto nastavenie však zostáva naďalej limitáciou modelu.

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

Pri navrhovanej úhrade EMI predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Hemlibra v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur. Čistý dopad v tretí rok od kategorizácie v Scenári 1, t.j. bez zohľadnenia súčasnej úhrady lieku Hemlibra na výnimku v nahrádzanej liečbe, odhadujeme ako úsporu vo výške ■ mil. eur. V Scenári 2, t.j. so zohľadnením úhrady Hemlibra na výnimku v nahrádzanej liečbe, odhadujeme dopad ako náklad vo výške ■ mil. eur.

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 1., rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Noví pacienti liečení EMI	2	0	1	0	1
Pokračujúci pacienti na EMI	5	7	7	8	8
Spolu pacienti liečení EMI	7	7	8	8	9
Náklady na EMI pri navrhovanej úhrade DR	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (100% aPCC)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 1 rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Noví pacienti liečení EMI	2	1	0
Pokračujúci pacienti na EMI	5	7	8
Spolu pacienti liečení EMI	7	8	8
Náklady na EMI pri navrhovanej úhrade DR	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (100% aPCC)	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 2, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Noví pacienti liečení EMI	2	0	1	0	1
Pokračujúci pacienti na EMI	5	7	7	8	8
Spolu pacienti liečení EMI	7	7	8	8	9
Náklady na EMI pri navrhovanej úhrade DR	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (5 pac. EMI na výnimku, 2 pac. aPCC, 2 noví pacienti EMI na výnimku)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár 2, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Noví pacienti liečení EMI	2	1	0
Pokračujúci pacienti na EMI	5	7	8
Spolu pacienti liečení EMI	7	8	8
Náklady na EMI pri navrhovanej úhrade DR	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (5 pac. EMI na výnimku, 2 pac. aPCC, 2 noví pacienti EMI na výnimku)	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
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 potenciálne 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 / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos EMI voči p/e BPA v celkovom znížení ABR, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. SHZ zároveň uvádza, že EMI má obrovský prínos pre príbuzných, najmä rodičov najmenších detí.

Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie EMI. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadrili, že na Slovensku je súčasná liečba hemofílie A s inhibítorom FVIII v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami, avšak stále chýba kategorizácia nového liečiva EMI.

Odborníci A a B sa vyjadrili, že zavedenie lieku Hemlibra do klinickej praxe nepredstavuje výzvu pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, pre ich etické presvedčenie ani ich tradičné role. Naopak odborníci A a B považujú za potrebné mať k dispozícii účinný liek pre pacientov s hemofíliou A s inhibítorom FVIII, ktorý by mohol výrazne zvýšiť kvalitu ich života.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

V súčasnosti je predmetná technológia hradená iba malej skupine pacientov, a to na výnimku v rámci VZP. Keďže podávanie predmetnej technológie po riadnom zaškolení zdravotníckym pracovníkom umožňuje jej podávanie aj v domácom prostredí, bude hodnotená liečba po splnení indikačných kritérií prístupná všetkým pacientom v rovnakej miere. Jediné riziko v rámci rovnosti v prístupe bude spojené s dochádzaním pacientov do špecializovaných Hematologickotransfuziologických oddelení, ako aj Hemofilických centriér komplexnej starostlivosti v troch slovenských mestách (Bratislava, Banská Bystrica a Martin) z dôvodu diagnostikovania a evidencie týchto pacientov, ako aj predpisovania predmetnej liečby.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)**

EMI na rozdiel od BPA je podávaný subkutánne. Hemlibra je určená na použitie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie Hemlibry sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ, ak lekár rozhodne, že je to vhodné.

Lekár a opatrovateľ majú rozhodnúť, či je vhodné, aby si dieťa samo podávalo injekcie Hemlibry. Neodporúča sa však, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy. Detailnejší opis podávania EMI je v kapitole 3.2.2. Zavedením predmetnej technológie sa zníži záťaž na zdravotnícky personál, ktorý je nevyhnutný pre intravenóznom podávaní e/pBPA, ako aj nároky na pacienta súvisiace s dochádzaním do špecializovaného centra za predmetnou technológiou.

Liečba EMI je spojená so znížením ABR, dá sa preto očakávať celkovo nižšia organizačná záťaž v rámci liečby akútneho krvácania u pacientov na profylaktickej liečbe EMI.

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

Podľa medzinárodných odporúčaní WFH sa má vykonať posúdenie vhodnosti liečby u pacientov s hemofíliou A s inhibítorom v špeciálnom hemofilickom centre a musí ho vykonávať personál so skúsenosťami s liečbou s inhibítormi. Odborník A uvádza, že diagnostika a liečba hemofílie na Slovensku je centralizovaná a uskutočňuje sa v 40 Hematologickotransfuziologických oddeleniach (HTO) a Hemofilických centrách komplexnej starostlivosti. Postup je detailne popísaný v kapitole 3.1.3 Diagnostika ochorenia. Podľa návrhu indikačného obmedzenia liek môže predpísať iba hematológ a hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Navrhovaný spôsob úhrady: I.

Odborník A sa vyjadril, že by hodnotené liečivo malo byť predpisované v Hemofilických centrách komplexnej starostlivosti – NHC KHAT LFUK UNB (EHCCC) Bratislava, EHTC Kliniky hematológie v Roosveltovej nemocnici v Banskej Bystrici a KHAT JLF UK UNM v Martine. Podmienkou by mala byť:

- dostatočná erudícia špecialistu hematológa v liečbe hemofílie,
- skúsenosti s liečbou veľkých krvácaní a operácií u dostatočne veľkého počtu pacientov s hemofíliou,
- nonstop servis 24h/7 dní,
- dostupnosť špeciálnych laboratórnych testov a možnosť monitorovania liečby emicizumabom,
- znalosť postupov liečby krvácania pri užívaní emicizumabu,
- multidisciplinárny tím,
- spolupráca s NHC.

Odborník B sa vydril, že hodnotené liečivo by malo byť predpisované hematológ z centra (Univerzitné, Fakultné nemocnice). Liečba by mala byť predpisovaná u pacientov, ktorí majú inhibítor a ktorých liečba tak predstavuje vysoko náročnú liečbu (aj ekonomickú), ako aj u pacientov, ktorí majú nekontrolované krvácanie pri aplikovanej liečbe.

### **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

SHZ predpokladá výhodu pohodlnejšej liečby pacientov hemofíliou A, bez injekcií do žily. Pre malé deti by to bol obrovský prínos. Injekcie do žily sú potrebné len v prípade akútneho krvácania alebo operácie, ktoré sa nedajú liečiť EMI. Nevýhody podľa SHZ známe nie sú, ale pravdepodobne nie je vhodný pre všetkých pacientov. SHZ zároveň uvádza, že všetci pacienti, ktorí sú na Slovensku liečení emicizumabom sú s liečbou veľmi spokojní.

#### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Odborník A sa vyjadril, že emicizumab je EMA registrovaný liek, ale nie je v SR kategorizovaný, čo limituje jeho dostupnosť. Koncentráty FVIII sa v SR zabezpečujú ekonomicky efektívnym centrálnym nákupom pre všetkých pacientov s hemofíliou. Absencia kategorizácie EMI podľa odborníka A bráni ekonomicky výhodnému obstaraniu lieku a tým aj jeho dostupnosti pre širšiu skupinu chorých, ktorí by liek potrebovali.

Z vyjadrení SHZ vyplýva, že EMI je na Slovensku zatiaľ dostupný len na výnimku pre malú skupinu pacientov s hemofíliou A, ktorí majú, alebo v minulosti mali protilátky proti FVIII (inhibítory FVIII).

Dochádzanie na podanie liekov je nevyhnutné aj pri štandardnej liečbe, ktorá sa realizuje v špecializovaných centrách. Pacienti preto môžu mať problém dochádzať za predmetnou liečbou. Predpokladáme preto, že časť tejto skupiny pacientov sa nedostáva k aktuálnemu štandardu liečby.

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

Podľa SHZ emicizumab schopnosť pracovať neznižuje, naopak, účinná prevencia krvácaní umožňuje väčšie pracovné aktivity a uplatnenie pacienta v živote. EMI zároveň zlepšuje kvalitu života a pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta. Účinné predchádzanie krvácania umožňuje deťom navštevovať školu bez absencií, lepšie študovať a hemofilikom so zamestnaním lepšie pracovať, bez vynútených zdravotných prestávok.

#### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Pacientovi podľa SHZ treba vysvetliť účinok liečby emicizumabu a jeho rozdiel oproti faktoru VIII, ktorý v tele stále chýba aj pri prebiehajúcej liečbe emicizumabom. Okrem toho je potrebné pacientov oboznámiť s nutnosťou dodržiavania liečby a absolvovania kontrolných vyšetrení, čo vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta a rodičov s lekárom. SHZ v tomto aspekte problém nevidí, poznamenáva že je to v záujme pacienta.

#### **7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

EMI sa podáva deťom aj dospelým pacientom. V prípade tehotenstva sa má Hemlibra užívať iba ak potenciálny prínos pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod, pričom je potrebné vziať do úvahy, že počas gravidity a v popôrodnom období je riziko trombózy zvýšené, a že niektoré komplikácie gravidity sú spájané so zvýšeným rizikom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIK). Ohľadom dojčenia nie je známe, či sa EMI vylučuje do ľudského mlieka. Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace vplyv EMI na tvorbu mlieka alebo na jeho prítomnosť v materskom mlieku. Je známe, že ľudský IgG je prítomný v ľudskom mlieku. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit liečbu Hemlibrou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Ženy vo fertilnom veku, ktoré sú liečené Hemlibrou, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Hemlibrou a počas aspoň 6 mesiacov po jej ukončení [33].



## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

### Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):	Daniel Kozák, M.Sc.
Autor pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):	Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD.
Autor pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):	Ing. Kristína Královičová

### Podpora

Interná kontrola:	Daniel Kozák, M.Sc.
Klinickí odborníci:	Odborník A: ■ Odborník B: ■
Pacientske organizácie:	Slovenské hemofilické združenie: ■

### 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

Vince Kázmérová Z., Královičová K, Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofiáliou A s inhibítorom faktora VIII. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 22A; 2023; Bratislava: NIHO.

### Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade 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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### Vyhlasenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. 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)). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] Bátorová A., Jankovičová, D et al. Súčasná možnosť liečby a manažment pacientov s hemofíliou. *Revue medicíny v praxi* 19 2017: 4:14-16.
- [2] Váleková Ľ.: Poruchy zrážania krvi. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (7–8): 311–315
- [3] World Federation of Hemophilia: Severity of hemophilia, dostupné na: <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=643>.
- [4] Slovenské hemofilické združenie: Hemofília, dostupné na: <http://www.shz.sk/node/9>
- [5] Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, et al. Health related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti inhibitor complex concentrate: results from the Pro FEIBA study. *Haemophilia* 2013;19(5):736–43.
- [6] Plug I, Mauser Bunschoten EP, Bröcker Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52–6.
- [7] Cannavò A, Valsecchi C, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR, Peyvandi F, SIPPET study group. Nonneutralizing antibodies against factor VIII and risk of inhibitor development in severe hemophilia A. *Blood*. 2017;129(10):1245. Epub 2016 Dec 29.
- [8] Whelan SF, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ, Oldenburg J, Male C, Windyga J, Tiede A, Schwarz HP, Scheiflinger F, Reipert BM. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood*. 2013;121(6):1039.
- [9] Darby SC, a kol.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;110(3):815-25.
- [10] Report on the Annual Global Survey 2020. World Federation of Hemophilia. 2021. Dostupné na: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>
- [11] WFH Annual Survey of hemophilia 2021. Dostupné na [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- [12] Srivastava A., a kol.: World Federation of Hemophilia: Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1–158.
- [13] World Federation of Hemophilia: Symptoms and diagnosis, dostupné na: [https://elearning.wfh.org/elearning-centres/hemophilia/?\\_ga=2.163774524.280982721.1666336075-1735721405.1666082157&\\_gl=1\\*15x1ii9\\*\\_ga\\*MTczNTcyMTQwNS4xNjY2MDgyMTU3\\*\\_ga\\_7974KH9LH5\\*MTY2NjMzNjA3NS40LjEuMTY2NjMzNjA5MC4wLjAuMA](https://elearning.wfh.org/elearning-centres/hemophilia/?_ga=2.163774524.280982721.1666336075-1735721405.1666082157&_gl=1*15x1ii9*_ga*MTczNTcyMTQwNS4xNjY2MDgyMTU3*_ga_7974KH9LH5*MTY2NjMzNjA3NS40LjEuMTY2NjMzNjA5MC4wLjAuMA).
- [14] Ragni MV.: Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII-Deficient State. *N Engl J Med*, 2018. 379;9; DOI: 10.1056/NEJMe1808789.
- [15] Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031–7.
- [16] Váradi K, Negrier C, Berntorp E, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003;1(11):2374–80
- [17] Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(6):638–48.
- [18] Eckhardt CL , van Velzen AS , Peters M , et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A . *Blood*. 2013 ; 122 ( 11 ): 1954 - 1962 .
- [19] Hay CR . Factor VIII inhibitors in mild and moderate- severity haemophilia A . *Haemophilia*. 1998 ; 4 ( 4 ): 558 - 563 .
- [20] Eckhardt CL , Loomans JI , van Velzen AS , et al. Inhibitor development and mortality in non- severe hemophilia A . *J Thromb Haemost*. 2015 ; 13 ( 7 ): 1217 - 1225 .
- [21] Hay CR , Brown S , Collins PW , Keeling DM , Liesner R . The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitor: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation . *Br J Haematol*. 2006 ; 133 ( 6 ): 591 - 605 .
- [22] de Moerloose P , Fischer K , Lambert T , et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow- up of patients with haemophilia . *Haemophilia*. 2012 ; 18 ( 3 ): 319 - 325 .
- [23] Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofíliou a inými vrodenými koagulopatiami. *Vestník MZ- SR* zo dňa 29.05.2009, roč. 57, čiastka 22-24: 158-161.
- [24] Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofílie a iných vrodených koagulopatií na Slovensku. *Lekársky obzor* 2008; č. 7-8, s.330-340.
- [25] Peyvandi F et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and 6 non-replacement therapies. *Haematologica* 2020; 105(8):2038-2043.

- [26] Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):219- 222.
- [27] Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(5):550-562.
- [28] Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18: 1570-4.
- [29] Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One* 2013;8(2):e57479.
- [30] Yada K, et al. ACE910 facilitates its hemostatic effect with the lower concentration of factor X than that required for the factor VIIa-driven coagulation. Presented at the 57th ASH Annual Meeting and Exposition in Orlando, FL; December 5–8, 2015. ASH Poster #1077 : s.n.
- [31] Shima M, et al. The safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, demonstrated in healthy adults. *Haemophilia* 2014;20(suppl 3):76.
- [32] Shima M, Hanabusa H. et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2044-53.
- [33] SPC, Súhrn charakteristických vlastností lieku Hemlibra, 2022
- [34] SPC, Súhrn charakteristických vlastností lieku FEIBA, 2020
- [35] SPC, Súhrn charakteristických vlastností lieku NovoSeven, 2021,
- [36] EMA: Hemlibra, Emicizumab, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
- [37] NICE, Emicizumab for preventing bleeding episodes in people with mild or moderate haemophilia A [ID5098], <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>
- [38] NHS. Life-changing drug to stop deadly bleeding available on the NHS. 21. August 2019. <https://www.england.nhs.uk/2019/08/life-changing-drug-to-stop-deadly-bleeding-available-on-the-nhs/>
- [39] Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005;14:1523-1532
- [40] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70-70
- [41] Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015;21:578-584
- [42] Pollak E, Muhlan H, Von Mackensen S, Bullinger M; HAEMO-QOL GROUP. The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(4):384-392.
- [43] Von Mackensen S, Riva S, Khair K, et al. Development of an inhibitor-specific questionnaire for the assessment of health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors (INHIB-QoL) [abstract]. *Value Health.* 2013;16(3):A196.
- [44] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. Epub 2017 Jul 10.
- [45] Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019 Dec 12;134(24):2127-2138. doi: 10.1182/blood.2019001869.
- [46] Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019 Jun;6(6):e295-e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7. Epub 2019 Apr 16.
- [47] Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, Santagostino E, Mahlangu J, Lehle M, Selak Bienz N, Chebon S, Asikanius E, Trask P, Mancuso ME, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S, Levy GG. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Oct;67(10):e28474. doi: 10.1002/pbc.28474. Epub 2020 Aug 9.
- [48] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Hemlibra. Žiadosť o kategorizáciu lieku Opdivo, 2022. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26297>
- [49] A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942>
- [50] Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20(1):65–72.

- 
- [51] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02622321. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors (HAVEN 1).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02622321?term=NCT02622321&draw=2&rank=1>
- [52] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02795767. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02795767?term=NCT02795767&draw=2&rank=1&view=results>
- [53] K. W. Wyrwich, S. Krishnan, J. L. Poon, P. Auguste, R. von Maltzahn, R. Yu, S. von Mackensen. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*(2015),21, 578–584, DOI: 10.1111/hae.12642
- [54] SÚKL. Hodnocení žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku HEMLIBRA. 2019
- [55] Clinical trials. Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A.  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05248594?term=emicizumab&age\\_v=1&draw=2&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05248594?term=emicizumab&age_v=1&draw=2&rank=1)
- [56] Hemophilia Inhibitor Clinical Trials (INHIBIT) Platform  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02196207?cond=emicizumab%2C+ITI&draw=2&rank=3>
- [57] CADTH; Hemlibra (Emicizumab): Economic Review Report; <https://www.cadth.ca/hemlibra-emicizumab-economic-review-report>
- [58] Darby et al. rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):815-25. doi: 10.1182/blood-2006-10-050435. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446349.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446349/>
- [59] Ara, Roberta, and John E Brazier. “Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available.” *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* vol. 14,4 (2011): 539-45. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029
- [60] NCZI; výstup PL02\_L\_SP\_OB za 1Q, 2Q a 3Q 2022, neverejné údaje
- [61] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Dodatok č. 1 k Čiastkovej kúpnej zmluve č. 2 k Rámcovej dohode č. 459/2021  
<https://josephine.proebiz.com/sk/tender/12701/summary/download/152913>

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup odborníka A

Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII

<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 je 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>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte 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	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	██████████
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> ██████████
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<p><b>B0002</b></p> <p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky</p>	<p>1. <b>Hemofília A</b> je vrodené krvácavé ochorenie, podmienené poruchou génu pre tvorbu koagulačného faktora VIII (FVIII), ktorého normálna hodnota v krvi je 70-140%. Podľa stupňa deficitu FVIII rozlišujeme <b>ťažký (FVIII &lt;1%), stredne ťažký (FVIII 1-5%) a ľahký (FVIII &gt;5%) stupeň hemofílie</b> . Klinicky najzávažnejší je ťažký stupeň hemofílie, ktorý sa prejaví už po narodení a najneskôr do 1-2. roka života spontánnym krvácaním, alebo po minimálnej traume. Zvyčajne po 1. roku života sa objavujú <b>krvácania do kĺbov</b>, ktoré sa</p>

<p>významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>môžu vyskytnúť až 30-40x do roka, ich výsledkom je ťažké <b>degeneratívne poškodenie pohybového aparátu</b> s obmedzením pohyblivosti a <b>invalidizáciou</b> pacienta v mladom veku. Krvácanie môže postihnúť ktorýkoľvek orgán a môže byť život ohrozujúce, zvlášť obávaným u najmenších a malých detí je krvácanie do mozgu.</p> <p>Závažné krvácania sa však vyskytujú aj u jedincov s hladinou FVIII 1-3%. Hladina FVIII nad 10% chráni pacienta pred krvácaním spontánnym alebo po malej traume, nie však pred krvácaním po väčšom poranení alebo pri operáciách.</p> <p>2. <b>Liečba hemofílie</b> spočíva v dodaní chýbajúceho FVIII do tela pacienta vo forme <b>injekcií do žily</b>, ktorým sa dosiahne normalizácia krvnej zrážanlivosti. Životnosť dodaného FVIII v krvi je však veľmi krátka, biologický počas (T1/2) FVIII je len 12 h, liečba musí byť opakovaná. Veľkým pokrokom bolo zavedenie tzv. <b>domácej liečby</b> s rýchlou aplikáciou lieku hneď na začiatku krvácania (u nás od r. 1992)</p> <p><b>Spôsoby liečby hemofílie:</b></p> <p><b>a) Epizodická liečba</b>- t.j. podávanie FVIII pri krvácaní, ktorá zastaví krvácanie a zabezpečí vstrebanie krvného výronu. Táto liečba dokáže zachrániť život pacienta, ale nezabráni trvalým následkom krvácania (poškodeniu kĺbov, a zásadne nezlepší kvalitu života pacientov, ktorí trpia často bolesťou, majú časté absencie v škole a v práci a obmedzené pracovné a spoločenské uplatnenie).</p> <p><b>b) Profylaxia</b>, je dnes zlatým štandardom liečby. Ide o preventívne podávanie FVIII do žily čo najskôr (už pred 1. rokom života a pred prvým kĺbnym krvácaním) s udrжанím hladiny FVIII nad 1%, čo môže znížiť výskyt spontánnych krvácaní do kĺbov. Aby však bola liečba efektívna, potrebné sú veľmi časté injekcie do žily v intervaloch 2-3 dni, čo predstavuje obrovský problém u najmenších detí a jedincov so zlým žilovým prístupom.</p> <p>3. <b>Mierou účinnosti profylaxie</b> sú ukazovatele ako výskyt krvácaní /rok (<b>ABR= Annual Bleeding Rate</b>), <b>stav poškodenia kĺbov</b> (stanovenie pomocou hemofilického skóre poškodenia kĺbov HJHS a pomocou vyšetrenia MRI a USG). Ukázalo sa, že profylaxia s pdFVIII a rFVIII so štandardným biologickým polčasom (<b>SHL= standard half life</b>) nezabráni poškodeniu kĺbov. Preto boli vyvinuté produkty rFVIII s predĺženým polčasom (<b>EHL= extended half life</b>), ktoré umožňujú predĺžiť intervaly injekcií na 3-4 dni a riadenie liečby podľa farmakokinetiky FVIII (individuálneho T1/2). Cieľom liečby s EHL FVIII je nielen zníženie frekvencie spontánnych a kĺbných krvácaní, ale dosiahnutie „nulového ABR“. Mierou tejto liečby je okrem <b>ABR</b> aj zachovanie normálneho stavu kĺbov (MRI a USG) a zlepšenie kvality života pacientov a ich rodín, normálne začlenenie do života bez bolestí a utrpenia, bez absencií v škole a v práci. Podiel EHL FVIII v liečbe hemofílie je dnes v rozvinutých štátoch EU 48% (Švédsko) - 100% (Írsko). V ČR je zastúpenie EHL 59%, v SR v r. 2023 dosiahneme u pacientov s ťažkou hemofíliou podiel EHL len 25% (liečba limitovaná ZP pre ekonomickú náročnosť). U niektorých pacientov však na dosiahnutie efektu treba aj <b>EHL FVIII</b> podávať v 2 dňových intervaloch, čo znamená viac ako 182 vnútrožilových injekcií ročne! (to je neakceptovateľné pre malé deti), alebo sú potrebné enormné dávky FVIII na udržanie bezpečnej minimálnej hladiny FVIII 3-5%<sup>1,10</sup>.</p> <p><b>Komplikácie liečby hemofílie:</b></p> <p><b>Prenos vírusových infekcií</b> (hepatitída B a C, HIV) koncentrátmi FVIII vyrábanymi z ľudskej plazmy (pdFVIII) predstavoval v minulosti najväčšie riziko. Dnes používame len pdFVIII špeciálne zabezpečené proti prenosu vírusov. V záujme bezpečnej liečby sa urýchlil aj vývoj a zavedenie liečby faktorom VIII vyrobeným rekombinantnou technikou (rFVIII). rFVIII má v liečbe hemofílie vo vyspelých krajinách podiel až 90-100%, u nás v r. 2023 dosiahneme 70%-ný podiel.</p> <p><b>Vytvorenie protilátok proti podávanému FVIII</b> (inhibitory FVIII) je dnes najobávanejšou komplikáciou, vzniknú až u 20-30% pacientov s ťažkým stupňom hemofílie. Inhibitor vedie k neúčinnosti liečby s FVIII a nemožnosti profylaxie.</p>
---	--

	<p>Alternatívne lieky (rekombinantný FVIIa - rFVIIa) a aktivovaný protrombínový komplex – aPCC dokážu zastaviť krvácanie, ale nie sú efektívne prevencii krvácania (profylaxia). Na eradikáciu inhibítora sa používa indukcia imunologickej tolerancie (ITI).</p> <p><b>Najnovší pokrok v súčasnosti predstavuje emicizumab, liek imitujúci účinok FVIII pri zrážaní krvi,</b> (tzv. nefaktorový liek, bišpecifická protilátka, ktorá sa viaže na faktor IXa a faktor X). Tento liek bol vyvinutý pôvodne pre pacientov s inhibítormi FVIII, keďže u nich nebola možná účinná profylaxia. V r. 2017 schválila EMA liek pre profylaxiu u <b>pacientov s inhibítormi</b> a po úspešných klinických skúškach v r. 2018 aj pre účinnú profylaxiu krvácaní u <b>pacientov bez inhibítora</b>. Tento inovatívny liek udrží zrážanlivosť krvi ekvivalentnú hladine FVIII okolo 10%, ktorá je bezpečná z hľadiska ochrany pred krvácaním, dokonca aj po malej traume.</p> <p><b>Výhody lieku emicizumab:</b></p> <p><b>1) podkožná aplikácia 1x za 1-2 týždne,</b></p> <p>2) nie sú potrebné injekcie do žily, profylaxia je možná aj u najmenších detí so zlým žilovým prístupom,</p> <p>3) <b>vysoká účinnosť</b> potvrdená v štúdiách u pacientov s inhibítormi (HAVEN1<sup>2</sup> a HAVEN2<sup>3</sup>), aj bez inhibítora HAVEN3 a HAVEN4)<sup>4,5</sup>. Poolované dáta zo všetkých 4 štúdií potvrdili ABR liečených spontánnych krvácaní 2,6 /rok, ABR liečených krvácaní do kĺbov len 0,9/rok, až 91.8% liečených pacientov malo „O“ liečených spontánnych krvácaní a 99.4% pacientov malo ≤3 liečené spontánne krvácania počas sledovaného obdobia 23 týždňov<sup>5</sup>. Prvé skúsenosti s emicizumabom v Národnom hemofilickom centre, ktorý používame od r. 2019 u limitovaného počtu pacientov s inhibítormi sme publikovali<sup>7-9</sup>.</p> <p>4) nízke riziko nežiaducich účinkov.</p> <p><b>Emicizumab znamená radikálnu zmenu liečby pacientov s hemofiliou a inhibítormi a má jdnoznačný klinický prínos pre pacientov bez inhibítora.</b></p> <p>Referencie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T, et al. Naše skúsenosti s farmakokineticky riadenou profylaxiou faktormi VIII a IX s predĺženým biologickým polčasom. Abstrakty XIII. Hemofilické dni s medzinárodnou účasťou 28.-29.4.2022, Bratislava, ISBN 978-80-99990-06-8, str.22-24</li> <li>Oldenburg J et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818.</li> <li>Young G et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134(24):2127-2138.</li> <li>Mahlangu J et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379:811-822</li> <li>Callaghan MU et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137(16):2231-2242.</li> <li>Mc Cary I et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia 2020; 26,4: 631-636. – deti</li> <li>Prigancová T, Bátorová A, Jankovičová D, Kyselová A. Prvé skúsenosti s emicizumabom na Slovensku. Lek Obz 2019;68 (S2):45.</li> <li>Bátorová A. Rôzne typy inhibítora FVIII a odlišné výsledky indukcie imunotolerancie pri rovnakom genetickom variante u troch pacientov s hemofiliou z jednej rodiny. In: Rohoň P, a kol. Hematologie a hematookologie v kazuistikách Maxdorf, Praha, 2020, 253 s. 216-221. ISBN 978-80-7345-681-8</li> <li>Bátorová A, Prigancová T, Jankovičová D, Kyselová A. Inhibítory FVIII. Výsledky imunotolerančnej indukcie v Národnom hemofilickom centre a nové možnosti a prvé skúsenosti s liečbou bišpecifickou protilátkou (emicizumab) u pacientov s inhibítormi na Slovensku. Transfuzie a Hematologie Dnes 2021; 27(1): 63–71.</li> <li>Klamroth R et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2021;137(13):1818-1827.</li> </ol>										
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>V SR v Národnom registri evidujeme celkom 564 pacientov s hemofiliou A. Evidencia hemofílie v Národnom registri (Január 2023)</li> </ol> <table border="1" data-bbox="651 1883 992 2031"> <thead> <tr> <th>Hemofília A</th> <th>Počet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ťažký</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Stredne ťažký</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Lahký</td> <td>221</td> </tr> <tr> <td><b>Spolu</b></td> <td><b>564</b></td> </tr> </tbody> </table>	Hemofília A	Počet	Ťažký	250	Stredne ťažký	93	Lahký	221	<b>Spolu</b>	<b>564</b>
Hemofília A	Počet										
Ťažký	250										
Stredne ťažký	93										
Lahký	221										
<b>Spolu</b>	<b>564</b>										



<p>alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>Pravidelnú liečbu a profylaxiu dostávajú všetci pacienti s ťažkým stupňom hemofílie a malá časť časť, cca 15 pacientov so stredne ťažkou hemofíliou (s hladinou FVIII do 2%) . Ostatní pacienti potrebujú len epizodickú liečbu a liečbu v prípade operácie.</p> <p>Pre profylaxiu emicizumabom predstavujú cieľovú skupinu <b>pacienti s inhibítorom</b> (na Slovensku aktuálne 7 pacientov), pacienti po ITI s nedostatočne účinnou štandardnou profylaxiou a ko aj <b>vhodní pacienti bez inhibítora s ťažkým, prípadne stredným stupňom hemofílie (najmenšie deti , deti a dospelí so zlým žilovým prístupom, adolescenti a dospelí s nedostatočne účinnou farmakokineticky riadenou profylaxiou s SHL alebo EHL FVIII), pacienti, ktorí prekonalí život-ohrožujúce krvácanie a vyžadujú dlhodobú účinnú profylaxiu).</b></p> <p><b>Predpoklad - spočiatku cca 40 pacientov</b> by umožnilo ekonomicky efektívne zabezpečenie liečby.</p> <p>Referencie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):219- 222.</li> <li>2. Bátorová A. 25 rokov v komplexnej starostlivosti a liečbe hemofílie. Transfuzie Hematol dnes 2019; 25, 1: 50-55</li> <li>2. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. Semin Thromb Hemost 2016;42(5):550-562.</li> <li>3. Prigancová T, Bátorová A, Jankovičová D, Kyselová A. Prvé skúsenosti s emicizumabom na Slovensku. Lek Obz 2019;68 (S2):45.</li> </ol>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nepredpokladáme indikácie nad rámec SPC, v SPC je uvedená profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou s a bez inhibítorov FVIII.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> 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. Diagnostika a liečba hemofílie na Slovensku je centralizovaná . Základnú diagnostiku a liečbu poskytujú špecialisti v 40 Hematologickotransfuziologických oddeleniach (HTO), vysoko špecializovanú liečbu a komplexnú starostlivosť zabezpečujú hemofilické centrá v Univerzitných nemocniciach v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach a Národné hemofilické centrum KHaT Univerzitnej nemocnice v Bratislave (NHC), ktoré už 50 rokov vedie Národný register hemofílie na Slovensku, poskytuje komplexnú starostlivosť a rieši najkomplikovanejšie prípady hemofílie, vrátane liečby inhibítorov FVIII . Centrum má štatút MZ-SR Expertízneho pracoviska pre liečbu hemofílie na Slovensku , je akreditovaným Európskym hemofilickým centrom komplexnej starostlivosti (EHCCC) a členom ERN (European Reference Network). Centrum v Banskej Bystrici je akreditovaným Európskym hemofilickým liečebným centrom (EHTC). <b>Úlohou NHC je aj podpora a zavádzanie progresívnych a inovatívnych spôsobov liečby hemofílie a ich implementácia do praxe na celom Slovensku.</b></li> <li>2. <b>Úroveň liečby hemofílie</b> vo svete sa posudzuje podľa množstva FVIII, ktoré je k dispozícii na liečbu pacientov. Z kvantitatívneho hľadiska sme v r. 2021 v SR dosiahli zabezpečenie FVIII 8,9 medzinárodných jednotiek (IU) na jedného obyvateľa /rok , čo je úroveň porovnateľná s rozvinutými krajinami EU, Kanadou a USA. Zaostávame však v používaní najbezpečnejšieho rFVIII ( u nás v r. 2023 len 70%, v krajinách EU 90-100 %) a EHL rFVIII ( u nás len 25%, v rozvinutých krajinách EU 56-100%)<sup>1</sup> .</li> <li>3. <b>Do roku 2025 je cieľom :</b> <b>1) dosiahnuť aj v SR 90%-ný podiel rFVIII a 60%-né zastúpenie EHL rFVIII .</b> <b>2) zvýšiť počet pacientov liečených emicizumabom</b> (zaisťiť jeho dostupnosť pre pacientov s inhibítormi a pre vhodných pacientov bez inhibítorov: malé</li> </ol>

deti, pacienti so zlými žilami, pacienti s nedostatočnou účinnosťou profylaxie s SHL alebo s EHL koncentrátmi FVIII),

Pre zavádzanie emicizumabu do profylaxie je jediným **možným komparátorom farmakokineticky riadená profylaxia s EHL rFVIII** a kritériom redukcia počtu krvácaní za rok a percento pacientov s nulovým výskytom krvácania.

Klamroth a spol (2021) v štúdií s vysokými cieľovými minimálnymi hladinami FVIII (8-12%) pozorovali, že len 61% pacientov malo nulový ABR, pričom medián spotreby EHL rFVIII bol **7.478 IU /kg/rok**, čo u pacienta s hmotnosťou 70kg predstavuje až **523 460 IU/kg/rok**.

4. Centrá hodnotia úspešnosť liečby a profylaxie na základe klinického stavu pohybového aparátu (skóre HJHS) a poškodenia iných orgánov následkom krvácania, objektívnych vyšetrení (MRI, USG, RTG) a pomocou hodnotenia kvality života pacientov s hemofiliou (dotazníky kvality života).
5. Pre liečbu hemofílie existujú národné štandardné princípy liečby hemofílie<sup>3,4</sup>, riadime sa najnovšími svetovými<sup>5</sup> a európskymi odporúčaniami<sup>6-7</sup>, na tvorbe ktorých participovali aj pracovníci NHC.
6. **Zaužívaná následná liečba: 1)** Pacienti s hemofiliou sú celoživotne ohrození krvácaním a prioritou liečby je celoživotná profylaxia/ prevencia krvácaní a trvalých následkov choroby. U pacientov s poškodením pohybového aparátu je často potrebná nákladná ortopedická operačná liečba a rehabilitácia. **2) Ak sa vyskytne komplikácia- inhibítor FVIII**, je potrebná imunotolerančná liečba (ITI) na jeho eradikáciu. Úspešnosť ITI je 60-85%, u 15-40% pacientov inhibítor pretrváva. Dnes je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s inhibítorom práve emicizumab ako jediný účinný liek na prevenciu krvácaní počas ITI a u pacientov s perzistujúcim inhibítorom. Liek musí byť dostupný pre všetkých pacientov. NHC zaviedlo postup, vďaka ktorému je incidencia inhibítorov na Slovensku nízka a nedosahuje viac ako 30%-ný výskyt udávaný v literatúre<sup>8-9</sup>.

#### Evidencia hemofílie v Národnom registri hemofílie (zdroj: NHC, január 2023)

Stupeň hemofílie	Počet	Počet pacientov, ktorí dostávajú liečbu	Počet pacientov s inhibítorom
Ťažký	250	242 (97%)	7 (3%)
Stredne ťažký	93	59 (63%)	0
Ľahký	221	61 (28%)	0
<b>Spolu</b>	<b>564</b>	<b>362 (64%)</b>	<b>7 (1,2%)</b>

Z celkového počtu pacientov evidovaných v SR je ročne liečených koncentrátmi FVIII priemerne 64% pacientov. **Pravidelnú liečbu alebo profylaxiu s FVIII dostáva 249 pacientov s ťažkým a stredne ťažkým stupňom hemofílie, z nich 66 detí do 18 rokov a 182 dospelých. Profylaxiu dostáva 186 (75%) pacientov, z nich až 60/66 (91%) detí a 123 (68%) dospelých. V r. 2023 dosiahne podiel rFVIII 70% ( EHL rFVIII zatiaľ len 25%).**

Najnovší WFH Survey liečby hemofílie z r. 2021 **demonštruje rýchlo sa šíriace používanie emicizumabu v rozvinutých krajinách sveta, aktuálne 5-15% hemofilikov** (Francúzsko 422 pacientov, Holandsko 209, Spojené kráľovstvo 941, Austrália 352, Kanada 133 pacientov), **s prevahou pacientov bez inhibítorov (60-90%)**. Aj v Českej republike je už liečba emicizumabom dostupná (15 pacientov s inhibítormi a až 24 pacientov bez inhibítora).

Na Slovensku dostáva emicizumab zatiaľ 10 pacientov (1,8%) - 5 pacientov s , a 5 bez inhibítora, povolenie na základe výnimky.

#### Referencie:

1. WFH Anual Survey of hemophilia 2021. Dostupné na [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
2. Klamroth R et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2021;137(13):1818-1827.

	<p>3. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofílie a iných vrodených koagulopatií na Slovensku. Lekársky obzor 2008; č. 7-8, s.330-340</p> <p>4. Odborné usmernenie MZ SR na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofíliou a inými vrodenými koagulopatiami. Vestník MZ-SR z dňa 29.5.2009, Roč. 57, Čiastka 22-24:158-161</p> <p>5. Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26,S6: 1-158</p> <p>6. Peyvandi F et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and 6 non-replacement therapies. Haematologica 2020; 105(8):2038-2043.</p> <p>7. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):219- 222.</p> <p>8. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. Semin Thromb Hemost 2016;42(5):550-562.</p> <p>9. Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T, Kyselová A. Aktualizácia incidencie inhibítorov vo svete a v Slovenskej republike Abstrakty. XIII.Hemofilické dni s medzinárodnou účasťou 28.-29.4.2022, Bratislava, ISBN 978-80-99990-06-8, str.11-13</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Vhodnosť liečby emicizumabomv individuálne posúdi hemofilické centrum komplexnej starostlivosti , ktoré vzhľadom na špecifiká monitorovania a manažmentu prípadného krvácania alebo operácií pri užívaní emicizumabu riadi liečbu emicizumabom<sup>1</sup>. Liečbu emicizumabom a jej manažment podľa medzinárodných odporúčení riadia centrá komplexnej starostlivosti (NHC- EHCCC, EHTC v Banskej Bystrici a hemofilické centrum v Martine.</p> <p>Referencie: 1. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):219- 222.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Áno, emicizumab je EMA registrovaný liek, ale nie je v SR kategorizovaný, čo limituje jeho dostupnosť. Koncentráty FVIII sa v SR zabezpečujú ekonomicky efektívnym centrálnym nákupom pre všetkých pacientov s hemofíliou . Absencia kategorizácie emicizumabu bráni ekonomicky výhodnému obstaraniu lieku a tým aj jeho dostupnosti pre širšiu skupinu chorých, ktorí by liek potrebovali.</p>
<p><b>F0007</b> 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>Nie</p>
<p><b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hemofilické centrá komplexnej starostlivosti – NHC KHaT LFUK UNB (EHCCC) Bratislava, EHTC Kliniky hematológie v Roosveltovej nemocnici v Banskej Bystrici a KHaT JLF UK UNM v Martine.</p> <p><b>Podmienka:</b> Dostatočná erudícia špecialistu hematológa v liečbe hemofílie, skúsenosti s liečbou veľkých krvácaní a operácií u dostatočne veľkého počtu pacientov s hemofíliou ,nonstop servis 24h/7 dní, dostupnosť špeciálnych laboratórnych testov a možnosť monitorovania liečby emicizumabom, znalosť postupov liečby krvácania pri užívaní emicizumabu, multidisciplinárny tím, spolupráca s NHC.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hlavná správa</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</li> <li>Zlatým štandardom liečby hemofílie je profylaxia na zabránenie spontánnych a kĺbných krvácaní, s cieľom dosiahnuť nulový výskyt krvácaní</li> <li>Farmakokineticky riadená profylaxia s koncentrátmi EHL FVIII nedokáže splniť cieľ nulového výskytu krvácaní u všetkých pacientov</li> <li>Emicizumab predstavuje progresívnu, inovatívnu a bezpečnú liečbu, ktorá umožňuje účinnú profylaxiu u pacientov s inhibítormi aj bez inhibítorov</li> <li>Až 90% pacientov s profylaxiou emicizumabom má nulový výskyt spontánnych a liečených kĺbných krvácaní oproti 60% pacientov liečených vysokými dávkami EHL FVIII.</li> <li>Profylaxia emicizumabom zabezpečí maximálny stupeň ochrany pred vývojom hemofilickej artropatie a význame zlepší kvalitu života pacientov s hemofíliou a ich rodín a umožní ich plné profesionálne a spoločenské uplatnenie.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</li> </ul>	

## Vstup odborníka B

Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII

<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 je 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>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</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 neprikładajte 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	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	Lekár
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 (uved'te):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. počet spontánnych krvácaní, stav kĺbového aparátu
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	2. nulové ročné spontánne krvácanie
3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	3. áno
<b>A0023</b>	
1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu	1. 15

<p>novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>2. - efektívne pre pacientov s inhibítorom proti faktoru VIII, ale rovnako efektívne aj pre pacientov bez inhibítora - menej vhodné pre pacientov so stredným a ľahkým stupňom hemofílie, nakoľko je nižšia pravdepodobnosť spontánneho krvácania</p>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nie je používané mimo indikačného spektra</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. Pacient je často diagnostikovaný ešte prenatálne vďaka prenatálnej genetickej diagnostike, nakoľko je ochorenie podmienené geneticky. Ďalšia časť pacientov v rannom detskom veku pri prvých prejavoch krvácania 2. koagulačné faktory plazmatické, rekombinantné, faktory s predĺženým polčasom účinku v prípade inhibítora: Feiba, Novoseven, imunotolerančná liečba 3. áno 4. zaužívaná liečba je liečba koagulačnými faktormi, v prípade krvácania operácie úprava dávky podľa aktuálnych hladín faktora VIII</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>NHC indikuje, predpisuje a riadi liečbu</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Neviem</p>
<p><b>F0007</b> 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>Nie</p>
<p><b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematológ z centra (Univerzitné, fakultné nemocnice) U pacientov, ktorí majú inhibítor a ktorých liečba tak predstavuje vysoko náročnú liečbu (aj ekonomickú) majú nekontrolované krvácanie pri aplikovanej liečbe</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	

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>• liek má prínos pre pacientov s vrodeným ochorením Hemofíliou A s inhibítorom aj bez inhibítora</li> <li>• efekt pre pacientov, ktorí napriek aplikovanej štandardnej liečbe majú časté krvácania</li> <li>• pre pacientov s nedostatočným žilovým prístupom</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

## 9.2. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

### Vstup patientskej organizácie

Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorm faktor VIII (FVIII) a s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII (FVIII).

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktoré zvyčajne nie sú dostupné z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete aj v sekcii Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	Slovenské hemofilické združenie
Pracovná pozícia	████████████████████
Krátky opis organizácie	<p>Slovenské hemofilické združenie (SHZ) je dobrovoľným občianskym združením, ktoré združuje osoby s vrodenu krvácaovou chorobou (ďalej VKCH), rodičov detí s VKCH, rodinných príslušníkov osôb s VKCH, ich priaznivcov, priateľov a pracovníkov na úseku starostlivosti o osoby s VKCH bez rozdielu národnosti, politickej príslušnosti a vierovyznania.</p> <p>Poslaním SHZ je hlavne hájiť záujmy a potreby občanov s VKCH na úseku zdravotnom, sociálnom, spoločenskom a pracovnom predovšetkým tým, že:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>presadzuje zlepšenie liečebnej, rehabilitačnej, kúpeľnej starostlivosti a sociálneho zabezpečenia pacientov,</li> <li>dbá v rámci svojich možností, aby liečba osôb s VKCH bola bezpečná, kvalitná a v dostatočnom množstve,</li> <li>sprostredkováva prístup informácií o aktuálnych problémoch pacientov s VKCH,</li> <li>v spolupráci s odborníkmi zaisťuje zdravotnícku osvetu,</li> <li>spolupracuje s organizáciami podobného zamerania v rámci Slovenskej republiky a aj v zahraničí a podľa potreby sa zapája do ich štruktúr,</li> <li>vykonáva sociálnu prevenciu, vybrané činnosti sociálnoprávnej ochrany a poskytuje sociálne poradenstvo (základné a špecializované) občanom bez úhrad,</li> <li>vykonáva sociálnu rehabilitáciu a poskytuje sociálne služby, sociálnu starostlivosť, sociálno-rehabilitačné služby a ďalšie služby pre občanov so zdravotným postihnutím na riešenie nepriaznivej sociálnej situácie z dôvodu ťažkého zdravotného postihnutia alebo nepriaznivého zdravotného stavu v zmysle platných právnych predpisov,</li> <li>vykonáva programy sociálnej rehabilitácie a rekondície,</li> <li>organizuje rekondičné, rehabilitačné a integračné pobyty pre občanov so zdravotným postihnutím s VKCH,</li> <li>organizuje vzdelávacie aktivity a odovzdáva praktické skúsenosti v oblasti problematiky ťažkého zdravotného postihnutia a VKCH,</li> </ol>



	<p>k) iniciuje zriaďovanie chránených pracovísk, chránených dielní, chráneného bývania, zariadení podporovaného bývania, denných stacionárov, rehabilitačných stredísk a podobných sociálnych zariadení a služieb pre občanov so zdravotným postihnutím. S týmto zameraním zriaďuje aj vlastné zariadenia,</p> <p>l) spolupracuje so štátnymi a samosprávnymi orgánmi, inštitúciami a inými organizáciami v Slovenskej republike a v zahraničí,</p> <p>m) vyvíja ďalšiu činnosť v záujme členov,</p> <p>n) vydáva pre členov informačného spravodajcu,</p> <p>o) propaguje darcovstvo krvi.</p>
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?	Na základe osobnej komunikácie s pacientmi – členmi Slovenského hemofilického združenia
<b>Život s ochorením</b>	
<p><b>A0005, A0004, H0002</b> Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Irelevantná otázka, Hemofília je vrodené krvácavé ochorenie, pacienti majú príznaky od narodenia, teda život bez choroby nepoznajú.</p>
<p><b>H0002</b> Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>V čase akútneho krvácania do kĺbov je prítomné výrazné obmedzenie pohyblivosti kĺbu až nehybnosť, pacienti sú odkázaní na pomoc pri všetkých základných životných funkciách (pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave), ktorú zabezpečujú príbuzní: rodičia, neskôr súrodenci a partnerky a deti.</p> <p>Choroba ovplyvňuje aj kvalitu života príbuzných (neustály strach o dieťa a jeho život, stres pri krvácajúcich príhodách) musia byť stále k dispozícii pre pacienta, podávať lieky, časté návštevy lekára....</p>
<b>Diagnostika a cesta pacienta</b>	
<p><b>A0024</b> Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých</p>	<p>Choroba sa prejaví krvácaním najčastejšie v 1. roku života, u mnohých pacientov aj pred 1. rokom života (pri narodení, po prvom očkovaní, po minimálnom úraze). Po prvom roku života sa objavujú časté krvácania do kĺbov (30-50x za rok), ktoré pri nedostatočnej alebo neúčinnnej liečbe vedú rýchlo k trvalému ťažkému invalidizujúcemu</p>

<p>príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>poškodeniu kĺbov. Časté sú aj iné krvácania, najnebezpečnejšie do vnútorných orgánov a mozgu.</p> <p>Čas do určenia dg je dnes veľmi krátky, príznaky krvácania sú zvyčajne alarmujúce a vedú k rýchlej návšteve lekára. Pri hemofílii A chýba v krvi koagulačný faktor VIII. Diagnózu potvrdí vyšetrenie deficitu FVIII v krvi.</p>
<p><b>A0025</b> Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <p>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</p> <p>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</p> <p>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vyšetrenie prejavov krvácania a krvné testy.</li> <li>2. Špecialista: hematológ- kontroly sú časté, v závislosti od klinického priebehu a častosti v krvácaní. Hematológ spolupracuje s celým radom špecialistov - ortopéd, chirurg, rehabilitačný pracovník, stomatológ a stomatochirurg, urológ..... podľa postihnutia orgánov tela)</li> <li>3. Lieky: náhrada chýbajúceho faktora VIII: 1) koncentráty faktora VIII vyrobené z ľudskej plazmy (dnes sa už používajú v menšej miere), 2) rekombinantné faktory (vo vyspelých krajinách sa používajú až v 90-100%, na Slovensku je podiel cca 61%, 3) rekombinantné faktory VIII s predĺženým účinkom (ich používanie sa vo svete zvyšuje - v EU cca 40-50%)</li> <li>4. Koncentrát FVIII sa podáva do žily v prípade krvácania, ale pri hemofílii ťažkého stupňa je dôležité preventívne podávanie faktora (tzv. profylaktická liečba). Na účinnú prevenciu krvácania treba podávať liek do žily často, 2-3x do týždňa, prípadne aj obdeň, čo znamená približne 104-182 injekcií do žily ročne.</li> <li>5. Pri profylaxii pacienti menej krvácajú, ale podávanie lieku do žily zhoršuje kvalitu života pacientov a ich rodičov, a najmä u malých detí so slabými žilami je liečba veľmi stresujúca.</li> <li>6. Dnes je preto trend používať faktory VIII s predĺženým účinkom, ktoré umožňujú podávať injekcie raz za 3-4 dni.</li> <li>7. Tolerancia liekov je dobrá, injekcie sa podávajú doma - domáca liečba (rodičia, príbuzní, alebo si liek podáva pacient sám)</li> <li>8. Najnovšie sa zavádzajú do profylaxie nové lieky (tzv. nefaktorová liečba, kam patrí aj emicizumab), ktoré sa podávajú podkožne raz za 1-2 týždne, čo je liečba podstatne pohodlnejšia ako vnútrožilové injekcie.</li> </ol>
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Emicizumab je na Slovensku zatiaľ dostupný len na výnimku pre malú skupinu pacientov s hemofíliou A, ktorí majú, alebo v minulosti mali protilátky proti FVIII (inhibítory FVIII)</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b> Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Predpokladáme výhodu pohodlnejšej liečby, bez injekcií do žily. Pre malé deti je to obrovský prínos.</p> <p>Injekcie do žily sú potrebné len v prípade akútneho krvácania alebo operácie, ktoré sa nedajú liečiť emicizumabom.</p> <p>Nevýhody nie sú nám známe, ale emicizumab pravdepodobne nie je vhodný pre všetkých pacientov.</p>
<p><b>D0017</b> Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku?</p>	<p>Všetci pacienti, ktorí sú na Slovensku liečení emicizumabom sú s liečbou veľmi spokojní.</p>

<p><i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma ako riziko?</p>	<p>Nevieme o významnejšom riziku lieku.</p>
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Pacientovi treba vysvetliť účinok emicizumabu a rozdiel oproti faktoru VIII, ktorý v tele stále chýba aj pri liečbe emicizumabom. Trebá vysvetliť aj dodržiavanie liečby a kontrolné vyšetrenia, čo vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta a rodičov s lekárom. V tom nevidíme problém, je to v záujme pacienta.</p>
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?</p>	<p>Emicizumab nie je zatiaľ kategorizovaný a nie je dostupný pre širšie používanie u väčšej skupiny pacientov s hemofiliou.</p>
<p><b>Spoločenské aspekty liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Schopnosť pracovať neznižuje, naopak, účinná prevencia krvácaní umožňuje väčšie pracovné aktivity a uplatnenie pacienta v živote.</p>
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Zlepšuje kvalitu života a pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta. Účinné predchádzanie krvácania umožňuje deťom navštevovať školu bez absencií, lepšie študovať a hemofilikom so zamestnaním lepšie pracovať, bez vynútených zdravotných prestávok.</p>
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Obrovský prínos pre príbuzných, najmä rodičov najmenších detí .</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	<p>Najväčší problém: zatiaľ nedostupnosť liekov pre všetkých pacientov, ktorí by mohli z tejto liečby profitovať.</p>
<p>• <b>Hlavná správa</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prosím prečítajte si všetky odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</li> <li>•</li> <li>• Emicizumab je liek, ktorý je vysoko účinný v predchádzaní krvácaní u pacientov s hemofíliou A</li> <li>• Emicizumab je jediný liek, ktorý konečne umožňuje aj účinnú profylaktickú liečbu pri hemofílii s inhibítorom</li> <li>• Očakávame však čo najskoršiu dostupnosť lieku emicizumab aj pre vhodných pacientov s hemofíliou bez inhibítora</li> <li>• Emicizumab zásadne zlepšuje kvalitu života pacientov s hemofíliou A a ich rodín</li> <li>• V krajinách EÚ, vrátane Českej republiky už emicizumab užívajú mnohí pacienti s hemofíliou aj bez inhibítora</li> </ul>	
<p>• Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

### 9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva emicizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu cez portál kategorizácie a e-mailmi. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedi je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

*Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z*

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 13.12.2022	Dátum odpovede: 11.01.2023	
Doplniť údaje Národného hemofilického centra, ktoré sú založené na kvalitatívnej analýze údajov z registra hemofílie z roku 2022 a vychádza z nich výpočet zastúpenia komparátorov. Príloha mala byť podľa vyjadrenia DR vo FER na str. 20 poskytnutá cez „Iné podania“ ( a v "Iných podaniach" doplnená nebola).	DR poskytol požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť pre liek Hemlibra relevantné komparátory: o V indikácii profylaktickej liečby pacientov s hemofíliou A s inhibítorm faktor VIII komparátor imunotolerančnú liečbu (ITI; stredné a vysoké dávky faktora VIII).	DR nedoplnil komparátor z dôvodu, že ITI nie je indikovaná na profylaxiu krvácaných epizód u pacientov s hemofíliou A, a preto sa nemôže považovať za relevantného komparátora pre liek Hemlibra.	Odpoveď akceptujeme.

*Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z*

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 24.01.2023	Dátum odpovede: 31.01.2023	
Dodať nepriame porovnanie, ktorého výsledky DR používa vo farmako-ekonomickom modeli pre odvodenie účinnosti emicizumabu pri znižovaní miery krvácania (ukazovateľ ABR) v porovnaní s profylaxiou BPA.	DR neposkytol kompletne nepriame porovnanie pre odvodenie účinnosti emicizumabu pri znižovaní miery krvácania (ukazovateľ ABR) v porovnaní s profylaxiou BPA. DR poskytol iba výsledok z nepriameho porovnania Hemlibra vs. FEIBA pochádzajúceho zo štúdií Antunes et al. 2014 pre ABR a Wyrwich et al. 2015 pre HRQoL.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, avšak nedodanie celého nepriameho porovnania spôsobuje neistotu.

*E-mailová komunikácia č. 1*

Požadované vysvetlenie	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania e-mailu: 26.01.2023	Dátum odpovede: 03.02.2023	
Vysvetliť zdroj a odvodenie hodnoty utilít.	DR doplnil vysvetlenie odvodenia utilít v modeli zo štúdie HAVEN 1 a NIS.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť zdroj pre dávkovanie aPCC a rFVIIa pri epizodickom krvácaní.	DR poskytol hodnoty pre dávkovanie, avšak neposkytol zdroj.	Odpoveď neakceptujeme, dopýtali sme odpoveď e-mailom.
Doplniť zdroj pre výskyt nežiaducich účinkov.	DR vysvetlil zdroj pre NÚ.	Odpoveď akceptujeme.

*E-mailová komunikácia č. 2*

<b>Požadované vysvetlení2</b>	<b>Odpoveď DR</b>	<b>Vyhodnotenie odpovede DR</b>
Dátum poslania e-mailu: 13.02.2023	Dátum odpovede: 17.02.2023	
Upresniť predchádzajúcu odpoveď v bode 2 – či ide o údaje zo štúdie HAVEN 1.	DR upresnil, že išlo o údaje zo štúdií HAVEN 1 a NIS.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, avšak naďalej nebol vysvetlený rozdiel v dávkovaní aPCC a rFVIIa pri epizodickom krvácaní medzi intervenciou a komparátorom.
Upresniť odpoveď na výzvu č. 2 ohľadom nepriameho porovnania. Upresnenie zdroja Antunes et al. 2014. Upresnenie či id o ABR-TB alebo celkovú ABR. Opakovaná požiadavka na dodanie nepriameho porovnania.	DR označil postup/technický záznam k modelu ako duševné vlastníctvo DR, ktoré nemôže dodať ani zverejniť.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, avšak nedodanie celého nepriameho porovnania spôsobuje neistotu.