

Liečivá tixagevimab a cilgavimab (Evusheld) na preexpozičnú profylaxiu ochorenia COVID-19

Hodnotenie zdravotníckej technológie

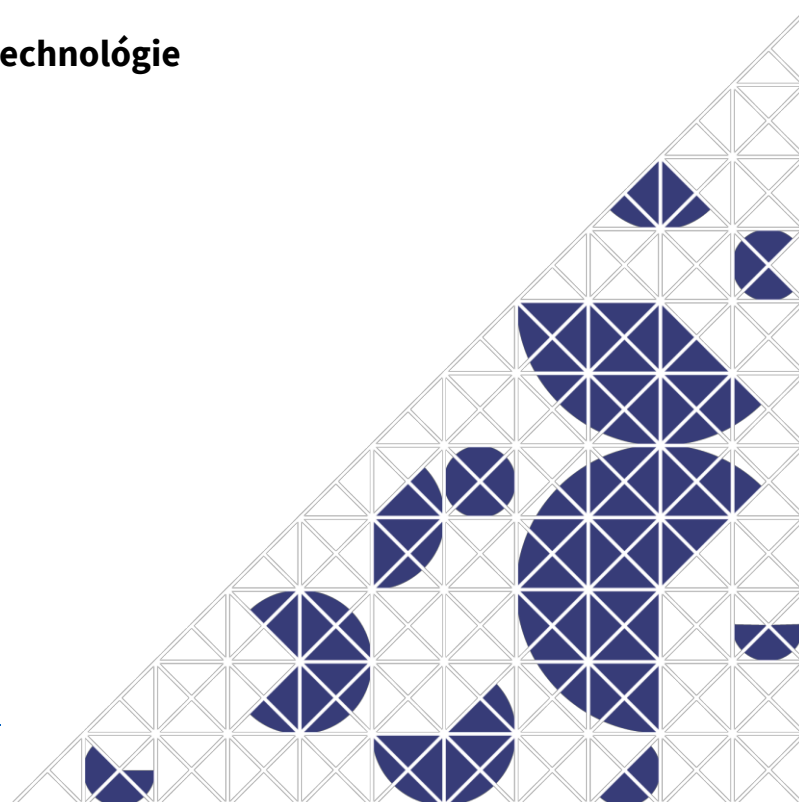
Číslo žiadosti:
26744

ATC skupina:
J06BD03

ŠÚKL kód:
9995D

Publikované dňa:
3.3.2023

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: 24/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritéria	8
2. Metóda	10
2.1. Výskumné podotázky.....	10
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	10
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	11
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	11
3. Úvod	13
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	13
3.2. Opis a vlastnosti technológie	16
4. Hodnotenie klinického prínosu	19
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	19
4.2. Klinická účinnosť.....	19
4.3. Bezpečnosť.....	22
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	23
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	27
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	27
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	27
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	29
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	31
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	31
6.2. Základný scenár predložený DR	31
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	31
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	32
7.1. Etická analýza	32
7.2. Organizačné aspekty	33
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	33
7.4. Právne aspekty.....	34
8. Zdroje	36
9. Apendix	39
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	39
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	46
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	46
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	46
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	47

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia.....	8
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	20
Tabuľka 3: Prehľad klinických štúdií STORM-CHASER a TACKLE	20
Tabuľka 4: Výsledky klinickej účinnosti v štúdii PROVENT	22
Tabuľka 5: Výzva na opravu číslo 1 - komunikácia s DR	47

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčania ERS v manažmente hospitalizovaných dospelých pacientov s COVID-19	15
--	----

Obrázok 2: Výsledky bezpečnosti v štúdiu PROVENT z data cut-off po 6,5 mesiaci	23
Obrázok 3: Štruktúra modelu vo FER podľa DR	28
Obrázok 4: Štruktúra predloženého modelu v programe Excel	28

Použité skratky

AE	Adverse Events - nežiadúce udalosti
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPAP	Continuous positive airway pressure – terapia kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách
CRP	C-reaktívny proteín
DR	Držiteľ registrácie
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ERS	European Respiratory Society
ETF	Emergency Task Force
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
FDA	Food and Drug Administration
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HFNO	High-flow nasal oxygen – nosová kyslíková oxygenoterapia s vysokým prietokom
HIV	Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
HRCT	High-resolution computed tomography – počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
i.m.	intramuskulárne
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio – Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IgA	imunoglobulín A
IgG	imunoglobulín G
IgM	imunoglobulín M
IL-6	interleukín 6
IO	Indikačné obmedzenie
LAMP	Loop-mediated isothermal amplification
MeSH	Medical Subject Heading – nadpisy medicínskych pojmov
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb 10. revízia
mRNA	Mediátorová ribonukleová kyselina
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIV	Non-invasive ventilation – neinvazívna ventilácia
OS	Overall Survival – celkové prežívanie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PICO	Population Intervention Control Outcomes – populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PLA	Placebo
POC	Point of care
PostEP	postexpozičná profylaxia

PrEP	preexpozičná profylaxia
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCTs	Randomised Controlled Trials – randomizované kontrolované štúdie
RR	Relative Risk – relatívne riziko
RTG	Röntgen
RT-PCR	Real-Time reverse-transcriptase Polymerase Chain Reaction
RWE	Real-World Evidence
SAE	závažné nežiadúce udalosti
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SPC	Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TI-CI	tixagevimab, cilgavimab
USG	ultrasonografia
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Evusheld (liečivá tixagevimab a cilgavimab)** v indikácii preexpozície profylaxie ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelých vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2 a nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19; alebo očkovanie proti ochoreniu COVID-19 je pre nich nevhodné.

Odôvodnenie

- V marci 2020 bola vyhlásená celosvetová pandémia v súvislosti s ochorením COVID-19 spôsobeným koronavírusom SARS-CoV-2. Infekcia sa prenáša najmä kontaktom s nakazeným, ochorenie vyvoláva v ľahších prípadoch príznaky podobné nádche, v ťažkých prípadoch vedie k pneumónii a môže spôsobiť smrť. Časť pacientov pociťuje symptómy aj viac ako 2 mesiace od nástupu ochorenia (tzv. long-COVID). Najlepšiu ochranu pred nákazou a závažným priebehom ochorenia COVID-19 predstavuje očkovanie. Existujú skupiny pacientov, pre ktorých nemusí byť ochrana očkovaním možná alebo dostatočná.
- **Podanie lieku Evusheld (liečivo tixagevimab-cilgavimab (TI-CI)) na preexpozíciu profylaxiu (PrEP) ochorenia COVID-19 znížilo výskyt symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 potvrdeného RT-PCR testom v čase, keď prevládali varianty koronavírusu alfa, beta, gama a delta.** Ochorenie sa vyskytlo v ramene TI-CI u 8 účastníkov (0,2 %) a v ramene s placebom (PLA) u 17 účastníkov (1,0 %). Zníženie relatívneho rizika (RR) symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 pri pozitívnom RT-PCR predstavuje 76,7 % (95 % CI 46,0 – 90,0; $p < 0,001$) v ramene s intervenciou TI-CI v porovnaní s PLA. **Výsledok je spojený s veľkou neistotou, keďže sa nevzťahuje na aktuálne zastúpené varianty koronavírusu (omikron), na skupinu imunokompromitovaných pacientov, pacientov vo veku < 18 a ≥ 75 rokov, očkovaných pacientov, pacientov s históriou infekcie SARS-CoV-2 a pacientov, ktorí mohli byť nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2.** Výsledky *in vitro* štúdií naznačujú, že neutralizačná aktivita TI-CI voči variantom omikron môže byť znížená alebo nedostatočná. Viaceré zahraničné authority už upozornili na riziko neúčinnosti lieku Evusheld v aktuálnej epidemiologickej situácii.
- **Americký Úrad pre lieky a potraviny (FDA, z angl. Food and Drug Administration) zrušil registráciu lieku Evusheld dňa 26.1.2023,** z dôvodu, že výskyt variantov, ktoré nie sú citlivé na účinok TI-CI prekročil 90 %.
- **Držiteľ registrácie (DR) nedodal farmako-ekonomický model, ktorý by umožnil zhodnotiť nákladovú efektívnosť lieku Evusheld** v indikácii preexpozície profylaxie (PrEP) pacientov, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2. **DR dodal ekonomický model pre inú terapeutickú situáciu.** Do modelu vstupujú symptomatickí pacienti s potvrdeným COVID-19 s vysokým rizikom progresie do ťažkého ochorenia. Klinická účinnosť je modelovaná cez riziko hospitalizácie, na základe toho, či dostanú pacienti s potvrdeným COVID-19 v tejto fáze liek Evusheld alebo inú/žiadnu liečbu. Dodaný farmako-ekonomický model nezodpovedá indikácii PrEP o kategorizáciu ktorej DR žiadal.

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	7.10.2022 (deň doplnenia dokumentov na portáli Kategorizácia)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	8.10.2022
Zverejnenie projektového protokolu	29.11.2022
Prerušenie konania	4.1.2023 – 2.2.2023 (Dňa 3.1.2023 bola zverejnená Výzva na opravu č. 1 na portáli Kategorizácia; DR nedodržel stanovenú lehotu 30 dní; DR odpovedal na Výzvu 3.2.2023)
Vydanie odporúčania	3.3.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	117 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ochorenie COVID-19 vyvolané vírusom SARS-CoV-2 • MKCH-10^A: U07.1 – potvrdená infekcia COVID-19 • MeSH^B: COVID-19 / prevention and control <p>Populácia podľa EMA: Preexpozičná profylaxia ochorenia COVID-19 pre dospelých a dospelievajúcich od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg</p> <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Dospelí a dospelievajúci vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg na preexpozičnú profylaxiu ochorenia COVID-19, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2 a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19; alebo • očkovanie proti ochoreniu COVID-19 je pre nich nevhodné.
Intervencia (z angl. I ntervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Tixagevimab a cilgavimab sú rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky IgG1κ, ktoré sú schopné sa viazať na spike proteín vírusu SARS-CoV-2 a blokovať jeho vstup do bunky. • Jednorazová dávka predstavuje 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu, podaných za sebou ako dve samostatné intramuskulárne injekcie <p>MeSH: antibodies, monoclonal</p>
Komparátor (z angl. C ontrol)	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Výskyt symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 potvrdenej RT-PCR
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2

^A Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [COVID-19 kódovanie](#)

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

	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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 ERS^c a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (RAPID C-19^d).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NCPE^e).

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

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

^c ERS z angl. European Respiratory Society

^d RAPID C-19 – skupina na rýchle posúdenie terapií na COVID-19 zahŕňajúca hlavné zdravotnícke inštitúcie v Anglicku vrátane NICE a NHS

^e NCPE z angl. National Centre for Pharmacoeconomics

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' 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 14.11.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od skupiny RAPID C-19 (zahŕňajúcej NICE).

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 9.11.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

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 odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (NK) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia RAPID C-19.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 29.11.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (29.11.2022) oslovení hlavní a krajskí odborníci v odbore klinická imunológia a alergológia a v odbore infektológia a tropická medicína. Keďže nikto z oslovených odborníkov sa nezapojil, dňa 23.1.2023 boli kontaktovaní primári a prednostovia infekčných oddelení a kliník na Slovensku. Zapojili sa traja klinickí odborníci.

V rámci zapojenia pacientov sme dňa 15.11.2022 prvotne oslovili Asociáciu na ochranu práv pacienta, dňa 29.11.2022 bol asociácii doposlaný projektový protokol. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia 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 poistení hrazené 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 hrazeným 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 vyčiernením 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?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
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. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2, 3]

Koronavírusy z čeľade *Coronaviridae* sú obalené vírusy s genómom jednovláknovej RNA pozitívnej polarizácie spôsobujúce infekčné ochorenia ľudí, vtákov a cicavcov, vrátane hospodárskych a domácich zvierat. V roku 2019 bol u ľudí identifikovaný neznámy kmeň, ktorý sa začal rýchlo šíriť, čo vyústilo ku globálnej pandémie. Ochorenie COVID-19^F spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2^G postihuje najmä respiračný systém, pričom v ťažkých prípadoch vedie k pneumónii a môže spôsobiť smrť. K 29.1.2023 bolo celosvetovo potvrdených viac ako 753 miliónov prípadov a 6,8 milióna úmrtí.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 4, 5]

Hlavným spôsobom prenosu je kontakt s nakazeným, koronavírus sa prenáša najmä vzduchom pomocou kvapôčok. Riziko nakazenia sa závisí od typu, dĺžky expozície, použitia ochranných prostriedkov a individuálnych faktorov (napr. množstva virulentných častíc vylučovaných nakazeným). Závažný priebeh ochorenia môže nastať aj u zdravých ľudí akéhokoľvek veku, rizikovými faktormi sú ale vek ≥ 65 rokov, pridružené chronické ochorenia respiračného, kardiovaskulárneho, imunitného systému, obezita, diabetes, onkologické či neurologické ochorenie. Očkovanie znižuje riziko nákazy aj závažného priebehu ochorenia COVID-19.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Infekcia COVID-19 môže vyvolať mierne príznaky podobné nádche, ale aj závažnejší priebeh vyžadujúci hospitalizáciu a liečbu kyslíkom.

Medzi symptómy ochorenia COVID-19 patrí kašeľ, horúčka, bolesť svalov, bolesť hlavy, problémy s dýchaním, bolesť hrdla, nádcha, bolesť alebo tlak na hrudi, poruchy chuti a čuchu, hnačka, nevoľnosť, vracanie, celková slabosť. Aktuálne celosvetovo prevláda variant omikron [2], pri ktorom je riziko ťažkého priebehu ochorenia, hospitalizácie a úmrtia nižšie ako pri predošlých variantoch, čo ale môže byť spôsobené aj lepšou ochranou v dôsledku vakcinácie alebo predchádzajúceho ochorenia [6]. Inkubačná doba ochorenia je niekoľko dní až dva týždne, pri variante omikron len okolo troch dní [7]. Ochorenie COVID-19 môže v mnohých prípadoch prebiehať nepovšimnuto, podľa meta-analýzy [8] malo z takmer 30 miliónov pacientov s potvrdeným ochorením 40,5 % asymptomatický priebeh. Mierny priebeh charakterizovaný symptómami podobnými iným respiračným ochoreniam (nádcha, bolesť hlavy, kýchanie, bolesť hrdla) je typický pre nedávne varianty delta a omikron [9]. Medzi najväznejšie komplikácie, ktoré

^F COVID-19 z angl. Coronavirus Disease 2019

^G SARS-CoV-2 – z angl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

môžu byť smrteľné, patrí ťažká pneumónia s ARDS (z angl. acute respiratory distress syndrome), tromboembolické udalosti, akútne srdcové poškodenie, septický šok, multiorgánové zlyhanie [1]. Časť pacientov pociťuje symptómy ako únava, dyspnea, bolesti hrudi a kašeľ, zmena čuchu a chuti, bolesti pohybového aparátu, neurokognitívne poruchy, psychické problémy aj viac ako 2 mesiace od nástupu ochorenia (tzv. long-COVID) [10].

Na Slovensku v prvých vlnách ochorenia COVID-19 bolo hospitalizovaných 7,2 % ľudí z celkového počtu prípadov, pričom podporu umelej pľúcnej ventilácie potrebovalo 8 % hospitalizovaných a 23 % hospitalizovaných ochoreniu podľahlo [11]. Počet pozitívne testovaných osôb od marca 2020 k 8.2.2023 predstavuje takmer 1,9 milióna, pričom ochoreniu podľahlo na Slovensku už vyše 20-tisíc ľudí [12].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Štandardom diagnostiky infekcie COVID-19 je dôkaz vírusu SARS-CoV-2 pomocou RT-PCR^H testu. Vzorka sa získa výterom z nazofaryngu a orofaryngu, vzorky z dolných dýchacích ciest sa odoberajú v neskoršom štádiu infekcie alebo pokiaľ pretrváva podozrenie na infekciu pri negatívne testovaných pacientoch. POC-PCR (Point of care) sú rýchle skriningové testy slúžiace na diagnostiku pacienta v reálnom čase a môžu byť využité na triáž pacientov pri hospitalizácii, výsledok má byť potvrdený následným RT-PCR testom. Diagnostické testy na dôkaz antigénov vírusu SARS-CoV-2 s vizuálnym hodnotením umožňujú rýchlu včasnú diagnostiku a sú dostupné na použitie aj v domácich podmienkach. Výsledok je ovplyvnený kvalitou odobratej vzorky a diagnostickej súpravy, veľkosťou vírusovej nálože, pričom citlivosť testov je $\geq 80\%$. Sérologické testy na detekciu celkových špecifických protilátok alebo protilátok v triedach IgM, IgA, IgG možno využiť na diagnostiku ochorenia aj na sledovanie odpovede po infekcii a očkovaní [13].

Podľa ŠDTP^I pri starostlivosti o kriticky chorých pacientov okrem PCR a antigénových testov sú ďalšími diagnostickými metódami zistenie kontaktov v anamnéze a klinických prejavov. Zobrazovacími metódami HRCT^J pľúc, RTG hrudníka, USG pľúc sa zisťuje závažnosť a rozsah poškodenia. Informácie dopĺňa diferenciálny krvný obraz [14].

Odborníci potvrdili, že diagnostika je založená na epidemiologickej anamnéze, klinických príznakoch, používajú sa RT-PCR testy, antigénové a LAMP testy a zobrazovacie metódy ako RTG alebo CT pľúc.

Manažment ochorenia (A0025)

Prevenia

Vakcinácia

Vakcíny poskytujú ochranu pred nákazou a závažným priebehom ochorenia COVID-19. Základné očkovanie pozostáva z dvoch dávok (mRNA vakcíny Comirnaty a Spikevax, vektorová vakcína Vaxzevria, proteínová vakcína Nuvaxovid) v odstupe 3 až 12 týždňov, prípadne z jednej dávky (vektorová JCOVDEN). Aktuálne sú už dostupné posilňujúce (booster) dávky adaptované pre subvarianty omikron [15]. UpToDate odporúča očkovanie proti ochoreniu COVID-19 vybranými vakcínami už od 6 mesiacov veku. Pre imunokompromitovaných pacientov sa odporúča trojdávková základná schéma mRNA vakcín. Bivalentné vakcíny obsahujúce pôvodný variant a omikron variant sú odporúčané najskôr po dvoch mesiacoch od základnej schémy [5].

Základné očkovanie je na Slovensku možné od veku 5 rokov, v prípade booster dávok od 12 rokov. Posilňujúce dávky môžu byť na Slovensku podané najskôr za 3 mesiace po podaní poslednej očkovacej dávky, prekonaní ochorenia COVID-19 alebo podaní monoklonálnych protilátok [16, 17]. Podľa Odborného usmernenia MZ SR je očkovanie trvale kontraindikované u osôb so závažnou alergickou reakciou na konkrétnu vakcínu proti ochoreniu COVID-19, známa diagnostikovaná alergja na zložku vakcíny COVID-19 alebo syndróm kapilárneho presakovania v anamnéze pri vakcíne Janssen. Za istých okolností môžu byť tieto osoby očkované inou vakcínou proti COVID-19

^H RT-PCR z angl. Real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction

^I ŠDTP – Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy

^J HRCT angl. High-resolution computed tomography – počítačová tomografia s vysokým rozlíšením

[18]. Podľa ECDC^k je na Slovensku zaočkovaných 51,1 % ľudí základnou schémou očkovania COVID-19, 30,9 % ľudí 1. posilňovacou dávkou a 1,1 % ľudí 2. posilňovacou dávkou [19].

Preexpozíčná profylaxia (PrEP) monoklonálnymi protilátkami

Účinnosť očkovania u imunokompromitovaných pacientov môže byť znížená. V predchádzajúcom období mohla byť PrEP využívaná na zabránenie vzniku ochorenia u pacientov, ktorí ešte nie sú nakazení SARS-CoV-2. UpToDate v súčasnosti už neodporúča PrEP monoklonálnymi protilátkami tixagevimab a cilgavimab (TI-CI), keďže nie je očakávaná ich účinnosť voči aktuálne cirkulujúcim omikron subvariantom (BQ.1, BQ.1.1., XBB.1, XBB.1.5.) [4]. EMA na PrEP schválila aj liek Ronapreve obsahujúci monoklonálne protilátky casirivimab a imdevimab [20]. UpToDate aj NICE upozornili na riziko, že casirivimab-imdevimab môžu byť voči variantu omikron taktiež neúčinné [4, 21].

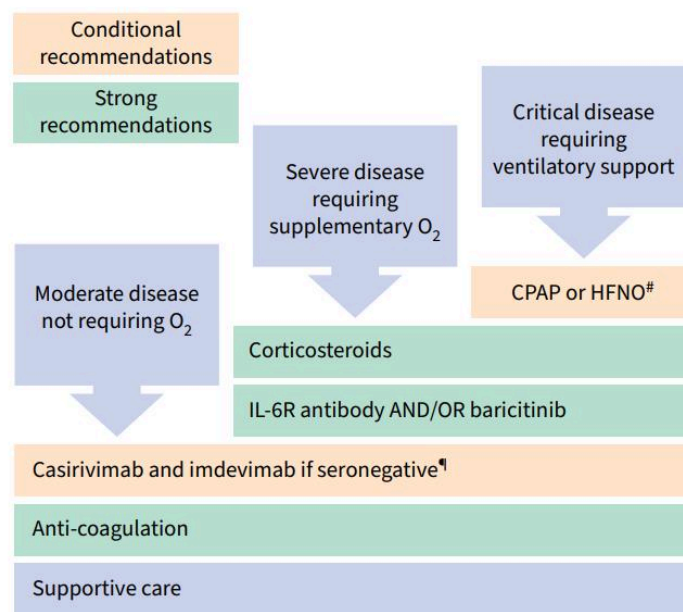
Liečba

Liečba je pri miernych až stredne závažných príznakoch symptomatická. Pacientom, ktorí majú vysoké riziko rozvoja závažného ochorenia sa odporúča nasadiť do 5 dní od nástupu príznakov anvirotiká (nirmatrelvir, ritonavir, remdesivir, molnupiravir) v rámci tzv. postexpozíčnej profylaxie (PostEP). UpToDate upozornilo, že monoklonálne protilátky casirivimab-imdevimab alebo bamlanivimab-etesevimab sú neúčinné voči variantu omikron, ich použitie v PostEP je momentálne limitované. V prípade TI-CI sa použitie v PostEP neodporúča z dôvodu nedokázanej účinnosti v klinickej štúdií STORM-CHASER [4].

V prípade hospitalizácie a nutnosti kyslíkovej terapie NICE odporúča dexametazón alebo iné kortikosteroidy a baricitinib. Pri poklese saturácie kyslíka v krvi sa odporúčajú, ak je to možné, neinvazívne metódy podpory dýchania ako HFNO^l, CPAP^m, NIVⁿ [21].

Nižšie sú zobrazené európske odporúčania manažmentu hospitalizovaných pacientov (Obrázok 1). ERS^o odporúča casirivimab a imdevimab len v prípade nedetegovateľných protilátok proti SARS-CoV-2 spike proteínu a pri infekcii variantom citlivým na liečbu. Hospitalizovaným pacientom sa odporúča antikoagulačná liečba. Monoklonálne protilátky zacielené na receptor IL-6 sa odporúčajú len pre pacientov, ktorí potrebujú kyslíkovú terapiu alebo neinvazívnu ventiláciu [22]. NICE odporúča tocilizumab a v prípade jeho nedostupnosti aj sarilumab [21].

Obrázok 1: Odporúčania ERS v manažmente hospitalizovaných dospelých pacientov s COVID-19



Zdroj: [22]

^k ECDC z angl. European Centre for Disease Prevention and Control

^l HFNO z angl. High-flow nasal oxygen – nosová kyslíková oxygenoterapia s vysokým prietokom

^m CPAP z angl. Continuous positive airway pressure – terapia kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách

ⁿ NIV z angl. Non-invasive ventilation – neinvazívna ventilácia

^o ERS z angl. European Respiratory Society

Na Slovensku sú dostupné antivirotické lieky Lagevrio (molnupiravir) a Paxlovid (nirmatrelvir a ritonavir) určené pacientom s rizikom závažného priebehu ochorenia a s aspoň jedným definovaným rizikovým faktorom. Podmienkou je potvrdenie COVID-19 metódou RT-PCR, LAMP alebo antigénovým testom vykonaným poverenou autoritou. Liečba sa má nasadiť do 5 dní od nástupu príznakov [23, 24]. V zdravotníckom zariadení možno pacientom s rizikom závažného priebehu (vypočítané ako skóre podľa daných kritérií) podať antivirotický liek Veklury (remdesivir) do 7 dní od nástupu príznakov potvrdeného ochorenia. Indikovaní sú pacienti bez potreby oxygenoterapie alebo hospitalizácie s Karnofského skóre aspoň 60 %. Podanie antivirotických a monoklonálnych protilátok sa vzájomne vylučuje [25]. Pri starostlivosti o kriticky chorých s COVID-19 existuje podrobný národný ŠDTP, ktorý vychádza z medzinárodných odporúčaní [14].

Odborníci potvrdili, že existujú ŠDTP, Odborník B^p spomenul Štandardný postup pre rýchle usmernenia klinického manažmentu detských a dospelých pacientov s COVID-19 [26]. Podľa Odborníka B existuje niekoľko liečebných postupov – podanie antivirotických liekov Verklury, Lagevrio, Paxlovid, Fabiflu (favipiravir), liečba monoklonálnymi protilátkami bamlanivimab, casirivimab-indevimab, bamlanivimab-etesevimab, RoActemra (tocilizumab). Odborník C potvrdil v následnej liečbe aj použitie kortikosteroidov a symptomatickú liečbu.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Evusheld

Evusheld je kombináciou dvoch rekombinantných ľudských monoklonálnych protilátok IgG1 κ , tixagevimab a cilgavimab, so substitúciou aminokyselín v oblastiach Fc na predĺženie polčasu protilátky a na zníženie efektorovej funkcie protilátky a potenciálneho riziko zosilnenia ochorenia závislého na protilátkach. Obe protilátky sa môžu súčasne viazať na spike proteín vírusu SARS-CoV-2, blokovat jeho interakciu s ľudským receptorom ACE2, čo vedie k blokade vstupu vírusu do hostiteľskej bunky. Dĺžka trvania ochrany po podaní jednorazovej dávky sa odhaduje na minimálne 6 mesiacov. Dĺžka trvania ochrany voči subvariantom omikron (BA.1, BA.1.1, BA.4 a BA.5) nie je známa [27].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia pozostávajúceho z injekčnej liekovky tixagevimabu a injekčnej liekovky cilgavimabu, každá s obsahom 1 x 1,5 ml/150 mg [28]. Evusheld sa v prípade PrEP podáva dospelým a dospievajúcim vo veku \geq 12 rokov s telesnou hmotnosťou \geq 40 kg v dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu, podaných ako dve samostatné následné intramuskulárne injekcie, do rôznych miest vpichu do dvoch rôznych svalov [27].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [29]

^p Z dôvodu anonymizovania konkrétnych odborníkov vo verejnej časti hodnotenia používame pre všetkých zástupný mužský rod „odborník, odborníci“

Evusheld bol registrovaný v EMA v 03/2022 pod číslom EMEA/H/C/005788 v indikácii: preexpozícia profylaxia ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelievajúcich vo veku ≥ 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg. Registrácia bola rozšírená v 09/2022 o indikáciu: liečba ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelievajúcich (vo veku ≥ 12 rokov, s hmotnosťou ≥ 40 kg), ktorí nepotrebujú podpornú liečbu kyslíkom a u ktorých existuje zvýšené riziko, že ich ochorenie bude závažné. Evusheld nemá status lieku určeného na zriedkavé ochorenia (orphan designation).

V USA stratil Evusheld dňa 26.1.2023 registráciu, z dôvodu, že výskyt variantov, ktoré nie sú citlivé na účinok TI-CI prekročil 90 %. Evusheld bude registrovaný, len ak je kombinovaný výskyt necitlivých variantov ≤ 90 %, na základe dostupných informácií o citlivosti variantov na Evusheld a národnej frekvencie výskytu variantov COVID-19 [45].

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [28]

Požadované indikačné obmedzenie DR, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať dospelým a dospelievajúcim vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg na preexpozíciu profylaxiu ochorenia COVID-19, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2 a:

- nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19; alebo
- očkovanie proti ochoreniu COVID-19 je pre nich nevhodné.

Vo Výzve č.1 sme DR požiadali, aby vysvetlil, ktorí pacienti sú považovaní za tých, čo nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19 alebo je pre nich toto očkovanie nevhodné a zároveň definoval kritériá, ktoré majú títo pacienti splniť, aby im mohla byť indikovaná hradená liečba.

DR neodpovedal v zákonnej lehote 30 dní, jeho odpoveď pre úplnosť ale uvádzame. DR v odpovedi na Výzvu č.1 popísal indikačné obmedzenie z ČR a uviedol, že predložená navrhovaná indikácia bola vytvorená tak, aby mali odborné spoločnosti následne možnosť jasne vyšpecifikovať a odporúčať, pre ktorých pacientov je pre expozičnú profylaxiu vhodná, ako posudzovať vhodnosť u konkrétneho jednotlivca a ako následne postupovať.

Odborníci predpokladajú vhodnosť liečiva najmä pre imunokompromitovaných pacientov s primárnym alebo sekundárnym imunodeficitom, ako pacienti po transplantáciách solídnych orgánov alebo kostnej drene, s hematologickým alebo onkologickým ochorením s aktuálne prebiehajúcou liečbou, pacienti s biologickou terapiou zameranou na B bunky, dialyzovaní, HIV pozitívni či polymorbídni pacienti. Plné vyjadrenia odborníkov sú dostupné v Apendixe v časti 10.1.

3.2.4. Komparátory (B0001)

DR uviedol, že v požadovanej indikácii nie je na Slovensku hradený žiadny liek. Za komparátor NIHO považuje placebo (žiadna liečba).

Odborníci sa k možným komparátorom nevyjadrili.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie [20, 28]

- **Vakcíny** určené na aktívnu imunizáciu proti SARS-CoV-2 s cieľom zabrániť ochoreniu COVID-19. Požadované indikačné obmedzenie DR vymedzuje ľudí, ktorí nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19 alebo je pre nich očkovanie proti ochoreniu COVID-19 nevhodné. Vakcíny nepovažujeme za relevantné komparátory.
- **Ronapreve** obsahujúci dve monoklonálne protilátky casirivimab a imdevimab, určený **na prevenciu** aj liečbu ochorenia COVID-19 u ľudí vo veku ≥ 12 rokov s hmotnosťou ≥ 40 kg. Liek Ronapreve bol schválený v EMA v 11/2021. Pri PrEP sa podáva každé 4 týždne. Na Slovensku nie je Ronapreve aktuálne hradený z VZP, nepovažujeme ho za relevantný komparátor.
- **Režimy určené na post-expozíciu profylaxiu alebo liečbu ochorenia COVID-19** dostupné na Slovensku. DR nežiada o kategorizáciu v predmetnej indikácii, preto ich nepovažujeme za relevantné komparátory.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti je návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne vo verejnej lekárni vo výške 1 960,66 € za balenie lieku Evusheld (ŠÚKL kód 9995D). Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny. DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu vo výške ■■■ € za balenie lieku Evusheld, čo predstavuje zľavu ■■■ % [28].

Úhrada v Anglicku, v Česku:

- V Anglicku nie je v predmetnej indikácii Evusheld hradený. Skupina RAPID C-19, zahŕňajúca hlavné zdravotnícke inštitúcie v Anglicku, v 08/2022 neodporučila úhradu Evusheld pred jeho hodnotením v NICE [30]. NICE aktuálne hodnotí liek Evusheld, vydanie odporúčania sa očakáva v 04/2023 [31].
- V Česku je Evusheld hradený v režime mimoriadnej úhrady v rámci ambulantného použitia [32]. Indikovaní sú pacienti s primárnym alebo sekundárnym imunodeficitom spĺňajúci určené kritériá. Podanie je možné pri súčasnom splnení podmienok:
 - vek (≥ 12 rokov), hmotnosť (≥ 40 kg);
 - osoby bez účinnej postvakcinačnej ochrany, ktorá nebola očkovaná alebo nedokončila plnú dávkovaciú schému alebo sa u nej predpokladá, že vzhľadom ku charakteru základného ochorenia nedosiahla dostatočnú postvakcinačnú odpoveď;
 - pokiaľ nie je daná osoba v karanténe alebo izolácii;
 - bezprostredne pred aplikáciou sa vykoná antigénový test na COVID-19 s negatívnym výsledkom [33].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [28]

DR predpokladá prínos lieku Evusheld v prevencii infekcie SARS-CoV-2 u pacientov, ktorí nemôžu absolvovať očkovanie proti ochoreniu COVID-19 zo zdravotných dôvodov alebo ktorí nevytvorili po očkovaní proti ochoreniu COVID-19 potrebnú imunitu. Liečba má zabrániť vzniku ochorenia COVID-19 vrátane závažných alebo fatálnych komplikácií ochorenia.

DR predpokladá prínos lieku Evusheld na základe randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdie PROVENT.

Odborník A očakáva významný klinický prínos, za relevantné klinické ukazovatele považuje ústup akútnych prejavov ochorenia a normalizáciu vitálnych funkcií. Za klinicky významné by považoval pokles virémie, ústup laboratórnej patológie, ústup subjektívnych ťažkostí. Odborník B uviedol, že klinický prínos bude závisieť od účinnosti lieku Evusheld na aktuálny subvariant koronavírusu, ktorý sa bude šíriť v nasledujúcich mesiacoch.

Odborník C by za relevantné klinické ukazovatele považoval klinický stav pacienta, potrebu kyslíkovej terapie a laboratórne parametre, pričom za významnú odpoveď považuje ľahký klinický priebeh, saturáciu O₂ nad 94 % bez nutnosti oxygenoterapie, pokles CRP a IL-6 na normálne hodnoty. Očakáva, že liečivo má prínos u vybranej skupiny imunokompromitovaných pacientov, ktorí by mali asymptomatický alebo nanajviš ľahký priebeh ochorenia.

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

Podanie lieku Evusheld s intervenciou TI-CI na preexpozíčnú profylaxiu ochorenia COVID-19 znížilo výskyt symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 potvrdeného RT-PCR testom v čase, keď prevládali varianty koronavírusu alfa, beta, gama a delta. Ochorenie sa vyskytlo v ramene TI-CI u 8 účastníkov (0,2 %) a v ramene PLA u 17 účastníkov (1,0 %). Zníženie relatívneho rizika (RR) symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 pri pozitívnom RT-PCR predstavuje 76,7 % (95 % CI 46,0 – 90,0; $p < 0,001$) v ramene s intervenciou TI-CI v porovnaní s PLA. **Výsledok je spojený s veľkou neistotou, keďže sa nevzťahuje na aktuálne zastúpené varianty koronavírusu (omikron), na skupinu imunokompromitovaných pacientov, pacientov vo veku < 18 a ≥ 75 rokov, očkovaných pacientov, pacientov s históriou infekcie SARS-CoV-2 a pacientov, ktorí mohli byť nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2.**

Klinická účinnosť TI-CI oproti PLA v preexpozíčnej profylaxii ochorenia COVID-19 pre aktuálne cirkulujúce varianty koronavírusu nebola dokázaná. Výsledky *in vitro* štúdií naznačujú, že neutralizačná aktivita TI-CI voči variantom omikron môže byť znížená alebo nedostatočná. Viaceré zahraničné authority už upozornili na riziko neúčinnosti lieku Evusheld v aktuálnej epidemiologickej situácii.

Bezpečnostný profil lieku Evusheld bol celkovo dobrý, najčastejšou nežiadúcou udalosťou bola reakcia na podanie injekcie.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutej štúdií v rámci hodnotenia bezpečnosti, nie ako parameter účinnosti.

Morbidity

Výskyt symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 potvrdenej RT-PCR (primárny ukazovateľ)

Infekcia bola posúdená ako symptomatická na základe vopred definovaných symptómov v protokole. Za pozitívny RT-PCR test sa považoval test vykonaný medzi 5. – 10. dňom od nástupu symptómov.

Kvalita života

Kvalita života sa v predmetnej štúdií nesledovala.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých a dospievajúcich pacientov na profylaxiu ochorenia COVID-19, ktorým bola podávaná kombinácia TI-CI. Štúdia PROVENT (NCT04625725) bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia pre požadovanú indikáciu PrEP [34].

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT a názov	Indikácia	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT04625725 PROVENT	Pre-expozičná profylaxia, pacienti s negatívnym SARS-CoV-2	TI-CI	PLA	5197 (3460 : 1737)	11/2023

Zdroj: [34]

Prehľad ďalších vybraných dvojito-zaslepených, multicentrických RCTs fázy 3 s liekom Evusheld je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Prehľad klinických štúdií STORM-CHASER a TACKLE

NCT a názov	Indikácia	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT04625972 STORM-CHASER	Post-expozičná profylaxia, pacienti s pozitívnym SARS-CoV-2	TI-CI	PLA	1121 (749 : 372)	07/2022
NCT04723394 TACKLE	Potvrdený symptomatický COVID-19, ambulantní pacienti	TI-CI	PLA	903 (452 : 451)	10/2022

Zdroj: [35, 36]

V štúdií STORM CHASER (NCT04625972) na post-expozičnú profylaxiu COVID-19 bol Evusheld podávaný pacientom, ktorí aktuálne nemajú symptómy ani sérologicky dokázané ochorenie, ale za posledných 8 dní sa stretli s osobou s laboratórne potvrdeným SARS-CoV-2. Intervencia bola podávaná v dávke 150 mg TI a 150 mg CI. Hlavným ukazovateľom bola incidencia prvého prípadu symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 potvrdenej RT-PCR pozitivitou, ktorá nastala do 127. dňa od podania TI-CI resp. PLA. V štúdií nebolo dokázané štatisticky významné zníženie relatívneho rizika symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 v ramene TI-CI oproti PLA.

Vo farmako-ekonomickom modeli je zahrnutá štúdia TACKLE (NCT04723394) na liečbu symptomatických pacientov s potvrdeným COVID-19, ktorí nie sú aktuálne hospitalizovaní. Intervencia sa podávala v dávke 300 mg TI a 300 mg CI. Hlavným ukazovateľom bola incidencia súhrnne buď závažného COVID-19 alebo smrti z akejkoľvek príčiny do 29. dňa. V ramene TI-CI sa dokázalo sa zníženie relatívneho rizika (RR) závažného COVID-19 alebo smrti o 50,5 % (95 % CI 14,6 – 71,3; p = 0,0096) v porovnaní s placebom [37].

DR žiada o kategorizáciu TI-CI na PrEP ochorenia COVID-19, účinnosť dokazuje na základe výsledkov štúdie PROVENT. Počas trvania štúdie PROVENT prevládali varianty koronavírusu alfa, beta, gama a delta.

DR ďalej predložil ako dôkaz štúdiu z reálnej praxe (RWE, z angl. real-world evidence). Ide o observačnú, multicentrickú štúdiu, ktorá prebehla v 12/2021 – 3/2022 vo Francúzsku, keď bol v danej oblasti najviac rozšírený variant omikron. V štúdií bola intervencia TI-CI na PrEP podaná 1112 imunokompromitovaným pacientom, ktorí mali napriek aspoň trom dávkam nedostatočnú odpoveď na očkovanie (< 264 väzbových jednotiek protilátky anti-spike IgG na ml). Incidencia prípadov v kohorte TI-CI sa porovnávala so všeobecnou incidenciou v celej populácii v danom regióne. Predmetnú štúdiu sme neakceptovali z dôvodu nízkej internej validity.

Popis klinickej štúdie PROVENT [34, 38]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia PROVENT je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3 hodnotiaca TI-CI v rámci PrEP COVID-19. V dvoch randomizovaných ramenách (2:1) boli účastníkom podané v období 11/2020 – 3/2021 dve následné samostatné i.m. injekcie s intervenciou TI-CI (n = 3433) v dávke 300 mg alebo placebom (n = 1717). Primárnym ukazovateľom bola incidencia prvého prípadu symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 potvrdenej RT-PCR pozitivitou, ktorá nastala do 183. dňa od podania TI-CI resp. PLA. Primárnym bezpečnostným ukazovateľom bol výskyt nežiadúcich udalostí. Štúdia bola vykonaná na 87 miestach v Belgicku, Francúzsku, Španielsku, UK a USA. Dáta účastníkov, ktorí sa dozvedeli o svojom zaradení do ramien (odslepenie), napríklad z dôvodu podania vakcíny proti COVID-19, boli cenzorované. Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Inklúzne a exklúzne kritériá:

Do štúdie boli zaradení dospelí vo veku ≥ 18 rokov, ktorí mali zvýšené riziko nedostatočnej odpovede na očkovanie alebo zvýšené riziko vystavenia sa a vzniku SARS-CoV-2 infekcie. Pacienti so zvýšeným rizikom nedostatočnej odpovede na očkovanie boli napríklad starší vo veku ≥ 60 rokov, obézni s BMI ≥ 30 kg/m², pacienti s chronickými ochoreniami, s kongestívnym zlyhaním srdca, imunokompromitovaní pacienti. Zvýšené riziko infekcie z dôvodu miesta a okolností mohli mať pracovníci v zdravotníctve, priemysle, armáde, študenti a všeobecne ľudia žijúci v alebo blízko oblastí s vysokou hustotou obyvateľstva. Podmienkou zaradenia bol negatívny výsledok sérologického testu SARS-CoV-2. Vylúčení boli pacienti s históriou potvrdenej infekcie SARS-CoV-2 alebo po podaní vakcíny či inej látky indikovanej na prevenciu tohto ochorenia. Pacienti s príznakmi akútnej infekcie alebo iného ochorenia boli vylúčení.

Opis populácie:

Priemerný vek v štúdiu bol 53,5 rokov; 43,4 % účastníkov bolo vo veku ≥ 60 rokov, 4,2 % vo veku ≥ 75 rokov. Zastúpenie žien bolo 46,1%. V jednotlivých ramenách boli charakteristiky pacientov vyvážené. Zvýšené riziko nedostatočnej odpovede na očkovanie medzi účastníkmi štúdie malo 73,3 %, na riziko vystavenia sa SARS-CoV-2 vírusu 52,5 % a zvýšené riziko progresie COVID-19 do závažnej infekcie malo 77,5 %.

4.2.3. Výsledky TI-CI v porovnaní s PLA

Mortalita (D0001)

Mortalita bola sledovaná v štúdiu PROVENT len v rámci bezpečnosti. Počas prvých troch mesiacov sledovania štúdie nastalo 8 úmrtí, 4 v ramene TI-CI (0,1 %) a 4 v ramene PLA (0,2 %). V ramene PLA boli dve úmrtia vyhodnotené ako súvisiace s COVID-19. Pri 6-mesačnom mediáne sledovania bolo zaznamenaných d okopy 16 úmrtí, 9 v ramene TI-CI (0,3 %) a 7 v ramene PLA (0,4 %). Žiadne ďalšie úmrtie nebolo z dôvodu COVID-19.

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

V čase cut-off primárnej analýzy (medián sledovania 83 dní) sa symptomatické ochorenie SARS-CoV-2 potvrdené RT-PCR vyskytlo u 8 účastníkov (0,2 %) v ramene TI-CI a 17 účastníkov (1,0 %) v ramene PLA. Primárna analýza (medián sledovania 83 dní) dokázala zníženie relatívneho rizika (RR) symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 pri pozitívnom RT-PCR teste v ramene s intervenciou TI-CI o 76,7 % (95 % CI 46,0 – 90,0; $p < 0,001$) v porovnaní s placebom. V následnej analýze (medián sledovania 196 dní) bolo zníženie RR o v ramene s TI-CI o 82,8 % (95 % CI 65,8-91,4). Účinnosť bola vo všetkých podskupinách účastníkov konzistentná.

V analýze podskupín boli pacienti rozdelení podľa základných charakteristík a podľa pridružených ochorení/stavov. Zníženie relatívneho rizika prvého symptomatického prípadu SARS-CoV-2 sa stanovilo na základe dát so 6-mesačným mediánom sledovania. Spomedzi účastníkov, u ktorých bolo predpokladané zvýšené riziko nedostatočnej odpovede na očkovanie proti COVID-19, sa ochorenie vyskytlo u 9 z 2536 (0,4 %) účastníkov v ramene TI-CI a u 22 z 1260 (1,7 %) účastníkov v ramene PLA. Zníženie RR v ramene TI-CI oproti PLA predstavovalo 80,7 % (95 % CI 58,0 – 91,1). V podskupine účastníkov na imunosupresívnej liečbe sa ochorenie vyskytlo u 1 zo 109 účastníkov (≥ 1 %) v ramene TI/CI a u 2 zo 64 (3,1 %) v ramene PLA. Zníženie RR v ramene TI-CI je štatisticky nesignifikantné na

úrovni 71,7 % (95 % CI -301,0 – 98,0). V skupine pacientov s imunosupresívnym ochorením sa nevyskytol žiadny prípad ochorenia u 16 pacientov v ramene TI-CI a 9 pacientov v ramene PLA.

Tabuľka 4: Výsledky klinickej účinnosti v štúdiu PROVENT

	TI-CI (n = 3441)	PLA (n = 1731)	TI-CI (n = 3441)	PLA (n = 1731)
Analýza	Primárna (183 dní)		Cut-off august 2021 (6,5 mesiaca)	
Medián sledovania	83 dní		196 dní	
Prípady symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 potvrdeného RT-PCR (%)	8 (0,2 %)	17 (1,0 %)	11 (0,3 %)	31 (1,8 %)
Zníženie RR v % (95 % CI)	76,7 (46,0 – 90,0)		82,8 (65,8 – 91,4)	

Zdroj: [38]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie [27, 38]

Podľa SPC dostalo celkovo 4 210 dospelých účastníkov 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu vo forme intramuskulárnej injekcie v rámci štúdií fázy III zameraných na profylaxiu.

Do hodnotenia bezpečnosti sme zahrnuli štúdiu PROVENT, pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta od 5197 účastníkov (3461 v ramene TI-CI) v dlhšom, 6-mesačnom sledovaní.

4.3.3. Výsledky TI-CI v porovnaní s PLA

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Najčastejšie nežiaduce reakcie podľa SPC boli reakcie v mieste vpichu (1,3 %) a precitlivenosť (1,0 %) [27].

Výskyt nežiadúcich udalostí (AE) v štúdiu PROVENT po 6,5-mesačnom sledovaní je uvedený nižšie (Obrázok 2):

- Výskyt AE bol v oboch ramenách vyvážený, celkovo bola frekvencia AE < 46 %.
- Závažné AE (SAE) sa vyskytli u 3,7 % účastníkov v oboch ramenách.
- Boli zaznamenané 3 prípady (2 v ramene TI-CI) AE vedúcich k predčasnému ukončeniu.
- Bolo zaznamenaných 16 úmrtí, z toho 2 v PLA ramene boli z dôvodu ochorenia COVID-19. Žiadne úmrtie nebolo vyhodnotených ako dôsledok podania TI-CI alebo PLA.
- Najčastejšími AE boli reakcia na podanie injekcie (2,3 %).

Obrázok 2: Výsledky bezpečnosti v štúdiu PROVENT z data cut-off po 6,5 mesiaci

Participants with at least one event, n (%)*	AZD7442 (n=3461) [†]	Placebo (n=1736) [†]	Total (N=5197)
AEs	1579 (45.6)	790 (45.5)	2369 (45.6)
Mild AEs	835 (24.1)	419 (24.1)	1254 (24.1)
Moderate AEs	596 (17.2)	295 (17.0)	891 (17.1)
Severe AEs	128 (3.7)	65 (3.7)	193 (3.7)
SAEs	130 (3.8)	58 (3.3)	188 (3.6)
Intervention-related [‡] SAEs	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
AEs leading to study discontinuation	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Medically attended AEs	641 (18.5)	280 (16.1)	921 (17.7)
AEs of special interest	92 (2.7)	37 (2.1)	129 (2.5)
Injection site reaction	82 (2.4)	36 (2.1)	118 (2.3)
Anaphylaxis	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Immune complex disease [§]	0	0	0
Other	9 (0.3)	2 (0.1)	11 (0.2)
Intervention-related [‡] AEs of special interest	87 (2.5)	36 (2.1)	123 (2.4)
All AEs with outcome of death	9 (0.3)	7 (0.4)	16 (0.3)
Illicit drug overdose	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Narcotic toxicity [¶]	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Covid-19**	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Covid-19 ARDS**	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Septic shock	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Arrhythmia	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Cardio-respiratory arrest	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Congestive cardiac failure	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Myocardial infarction	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
End-stage renal disease	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Renal failure	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Hepatic cirrhosis	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Malignant neoplasm (unknown primary site)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Dementia (Alzheimer's type)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Zdroj: [38]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [27]

Pri podávaní monoklonálnych protilátok sa môžu vyskytnúť závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaxie. S liekom Evusheld má zaobchádzať zdravotnícky pracovník aseptickým postupom, aby sa zabezpečila sterilita každej dávky.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Podanie lieku Evusheld s intervenciou TI-CI na PrEP ochorenia COVID-19 znížilo výskyt symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 potvrdeného RT-PCR. Po primárnej analýze (medián sledovania 83 dní) sa ochorenie vyskytlo v ramene TI-CI u 8 účastníkov (0,2 %) a v ramene PLA u 17 účastníkov (1,0 %). Primárna analýza dokázala zníženie relatívneho rizika (RR) symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 pri pozitívnom RT-PCR teste v ramene s intervenciou TI-CI o 76,7 % (95 % CI 46,0 – 90,0; $p < 0,001$) v porovnaní s PLA. V následnej 6-mesačnej analýze bolo zníženie RR v ramene s TI-CI o 82,8 % (95 % CI 65,8-91,4) v porovnaní s PLA.

V podskupine pacientov, ktorí mali zvýšené riziko nedostatočnej odpovede na očkovanie proti COVID-19 (zastúpenie 73,3 % účastníkov) sa dokázalo pri mediáne sledovania 6 mesiacov zníženie RR o 80,7 % (95 % CI

58,0 – 91,1). DR žiada o úhradu pre pacientov, ktorí nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti COVID-19. Kritériá, na základe ktorých sa budú títo pacienti posudzovať, presne nešpecifikoval.

Zastúpenie imunokompromitovaných pacientov, u ktorých možno predpokladať neúčinnosť alebo nevhodnosť očkovania proti COVID-19 bolo v štúdiu PROVENT ≤ 4 %. Podľa charakteristík pacientov v štúdiu, imunosupresívnu terapiu dostávalo celkovo 3,3 % (3,2 % v ramene TI-CI) a 0,5 % (0,4 % v ramene TI-CI) malo imunodeficitné ochorenie. Z analýzy podskupín sa u týchto pacientov nedokázalo alebo dokázalo štatisticky nesignifikantné zníženie RR symptomatického ochorenia SARS-CoV-2.

Účinnosť v štúdiu PROVENT (PrEP) vychádzal z predpokladu, že pacienti majú negatívny test SARS-CoV-2. Držiteľ navyše žiada o úhradu len pre pacientov, ktorí ani neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2. V štúdiu STORM-CHASER (PostEP) boli zahrnutí pacienti s negatívnym testom na SARS-CoV-2, ktorí sa za posledných 8 dní mohli stretnúť s osobou s laboratorne potvrdeným SARS-CoV-2, ktorá mala symptomatickú alebo asymptomatickú infekciu. **V PostEP nebolo dokázané štatisticky signifikantné zníženie relatívneho rizika symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 v ramene TI-CI oproti PLA.**

Dávkovanie TI-CI v PrEP je 300 mg (150 mg TI a 150 mg CI) podaných ako jednorazová dávka. AstraZeneca odporúča proti variantom omikron zvýšené dávkovanie 600 mg podávané každých 6 mesiacov. FDA^Q v USA a MHRA^R v UK aj Kanada túto zmenu reflektovali. Na Slovensku DR predložil žiadosť v súlade s EMA a teda jednorazovou dávkou 300 mg.

Štúdia PROVENT prebiehala v čase, keď boli dominantné varianty koronavírusu alfa, beta, gama a delta. Pre aktuálne cirkulujúce varianty a subvarianty omikron bola pre TI, CI alebo ich kombináciu in vitro zistená znížená neutralizačná aktivita (BA.1, BA.1.1, BA.4, BA.5), pre iné subvarianty omikron (BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, XBB.1, XBB.1.5) môže byť TI-CI neúčinná. Viaceré zahraničné authority ako skupina RAPID-C (súčasťou je NICE), FDA a ETF^S (poradný orgán EMA) vyjadrili pochybnosti o účinnosti lieku Evusheld pre aktuálne cirkulujúce varianty omikron. **K 1.2.2023 celosvetovo prevládala variant omikron (99,9 %)**, počas januára boli najzastúpenejšie subvarianty BQ.1.1., BQ.1 a XBB.1.5.

NIHO považuje výsledky štúdie PROVENT za neprenositelné na aktuálnu epidemiologickú situáciu, v ktorej prevládajú subvarianty SARS-CoV-2 omikron.

Bezpečnostný profil lieku Evusheld bol celkovo dobrý, najčastejšou nežiadúcou udalosťou bola reakcia na podanie injekcie. Úmrtia z dôvodu ochorenia COVID-19 neboli v ramene s intervenciou TI-CI zaznamenané.

Kvalita života sa nesledovala.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia PROVENT

Randomizované, kontrolované, dvojito zaslepené štúdiu PROVENT považujeme z pohľadu dizajnu štúdie za vhodnú na preukázanie efektu TI-CI voči PLA v PrEP ochorenia COVID-19 v znížení symptomatickej, potvrdenej infekcie SARS-CoV-2. Limitáciami štúdie boli podľa RAPID C-19 nízke počty udalostí všeobecne aj v dôležitých podskupinách pacientov (napríklad užívajúci imunosupresíva), čo znamená, že účinnosť a potenciál vzniku nových variantov v týchto podskupinách nebolo možné odhadnúť. Odslepenie znížilo počet účastníkov pre dlhodobé dvojito-zaslepené sledovanie [30]. Primárna analýza bola vykonaná v čase, keď bolo 30 % účastníkov štúdie odslepených, dáta boli k dátumu odslepenia cenzorované.

RWE štúdia

^Q FDA z angl. Food and Drug Administration

^R MHRA z angl. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

^S ETF z angl. Emergency Task Force

Predmetná štúdia predstavovala observačné sledovanie kohorty imunokompromitovaných pacientov, ktorým bola podaná intervencia TI-CI. Štúdia nesledovala kontrolnú (komparatívnu) skupinu. Incidencia prípadov bola porovnaná s incidenciou v bežnej populácii, čo samotní autori považujú za limitáciu z dôvodu odlišnosti skupín vo veku, rizikovom správaní sa a vakcinačnom statuse. Skupina RAPID C-19 v Anglicku vyvodila záver, že z nekomparatívnych dôkazov vrátane predmetnej štúdie nemôžu byť vyvodené závery o účinnosti TI-CI voči ostatným, ktorí danú intervenciu nedostali [30]. Túto štúdiu nepovažujeme za vhodnú na dokázanie účinnosti TI-CI voči PLA.

Externá validita

Klinická štúdia PROVENT

Inklúzne kritéria štúdie zahŕňali účastníkov ≥ 18 rokov. Priemerný vek v štúdiu bol 53,5 rokov, 43 % účastníkov malo ≥ 60 rokov, 4 % ≥ 75 %. DR žiada o kategorizáciu pre pacientov ≥ 12 rokov a ≥ 40 kg, čo je v súlade s indikáciou v SPC. Ako konštatovala skupina RAPID C-19, dôkaz o účinnosti TI-CI u detí a tehotných žien chýba, dôkaz vo vekovej skupine ≥ 75 rokov je limitovaný [30].

Pacienti, ktorí mali históriu infekcie SARS-CoV-2 alebo boli očkovaní proti COVID-19 neboli do štúdie zaradení. V dôsledku týchto exklúzyvých kritérií je prenositeľnosť na slovenskú populáciu veľmi limitovaná.

Podľa DR by kritériá na posúdenie, ktorí pacienti nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie alebo je pre nich očkovanie proti COVID-19 nevhodné, mali špecifikovať odborné spoločnosti. Pre porovnanie, v ČR sú na PrEP Evusheldom indikovaní pacienti s primárnym alebo sekundárnym imunodeficitom s vymedzenými podmienkami. V štúdiu PROVENT boli zahrnutí pacienti so zvýšeným rizikom nedostatočnej odpovede na očkovanie (celkovo 73,3 % účastníkov), pričom to, či by skutočne nevytvorili adekvátnu odpoveď na očkovanie, nemohlo byť a nebolo posúdené. Zastúpenie imunokompromitovaných pacientov, u ktorých z povahy ich stavu (imunosupresívna liečba, imunodeficitné ochorenie) predpokladáme neúčinnosť alebo nevhodnosť očkovania proti COVID-19, v štúdiu PROVENT predstavovalo ≤ 4 % a výsledky zníženia RR v ramene TI-CI neboli štatisticky významné. Výsledky nie sú prenositeľné na populáciu imunokompromitovaných pacientov.

V štúdiu PROVENT bola skúmaná účinnosť jednorazovej dávky 300 mg. Dĺžka trvania ochrany po podaní jednorazovej dávky sa odhaduje na minimálne 6 mesiacov, pre subvarianty omikron (BA.1, BA.1.1, BA.4, BA.5) nie je dĺžka ochrany známa [27]. Možno predpokladať, že pacienti, ktorí nie sú vhodní alebo je u nich očkovanie proti COVID-19 neúčinné, budú potrebovať opakované profylaktické podávanie. AstraZeneca vydala v 07/2022 odporúčanie, aby sa dávkovanie v prípade PrEP upravilo na dávku 600 mg podávanú ako dve následné injekcie (300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu) každých 6 mesiacov [39]. Odporúčanie je založené na interných dátach firmy a dvoch retrospektívnych RWE štúdiách, ktoré majú dokazovať účinnosť vyššej dávky aj proti variantom omikron [40, 41]. FDA v 06/2022 odporučila dávkovanie pre PrEP na 600 mg každých 6 mesiacov [42]. V Anglicku a Kanade sa rovnako pri variantoch omikron považuje dávkovanie 600 mg za vhodnejšie [43, 44]. EMA zatiaľ túto zmenu nereflektovala a odporúčané dávkovanie TI-CI v PrEP ostáva 300 mg v jednorazovej dávke, ako bolo skúmané v štúdiu PROVENT. Na Slovensku DR v predloženej žiadosti o zvýšenej dávke 600 mg alebo opakovanom podávaní neuvažuje.

Štúdia PROVENT prebiehala v čase, keď boli dominantné iné, ako aktuálne zastúpené varianty koronavírusu.

U 21 účastníkov sa zistoval virálny genotyp, z toho 11 symptomatických účastníkov štúdie malo varianty alfa, beta a delta [38]. Podľa RAPID-C existuje riziko, že profylaxia voči omikron variantu koronavírusu bude neúčinná alebo len minimálne účinná [30].

Podľa SPC si kombinácia TI-CI zachovala úplnú alebo takmer úplnú neutralizačnú aktivitu proti variantným kmeňom alfa (B.1.1.17), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2, AY.1/AY.2) a omikron (BA.2). Znížená citlivosť bola preukázaná pre omikron BA.1 (B.1.1.529) a omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) [27].

Podľa UpToDate *in vitro* štúdie naznačujú, že neutralizačná aktivita TI-CI voči subvariantom omikron (BA.1, BA.4, BA.5), môže byť znížená. Pre iné subvarianty omikron (BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, XBB.1, XBB.1.5) môže byť TI-CI neúčinná [4].

FDA už od 02/2022 upozorňovala na riziko, že Evusheld nemusí byť účinný v prevencii infekcie voči variantom omikron. Na základe ≥ 90 % výskytu variantov, ktoré nie sú citlivé na TI-CI, je aktuálne registrácia lieku Evusheld v USA pozastavená [45].

V 12/2022 ETF, poradný orgán EMA, varovala, že monoklonálne protilátky s účinkom na spike proteín sú pravdepodobne neúčinné proti novým subvariantom omikron BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 a BQ.1.1. Nové kmene majú mutácie proteínu, ktoré znižujú šance protilátok na naviazanie sa. Toto varovanie sa týka protilátok, ktoré sú súčasťou registrovaných liekov Evusheld, Regkirona, Ronapreve a Xevudy [46].

K 1.2.2023 aktuálne celosvetovo prevláda variant omikron (99,9 %) so subvariantmi vzniknutými z línie BA.5 (65,7 %) a BA.2 (14,6 %). Počas januára boli najzastúpenejšie subvarianty BQ.1.1., BQ.1 a XBB.1.5, v Európe aj variant CH.1.1. Trend výskytu pre subvarianty z línií XBB je naďalej stúpajúci [2].

NIHO považuje výsledky štúdie PROVENT za neprenositelné na aktuálnu epidemiologickú situáciu, v ktorej prevládajú subvarianty SARS-CoV-2 omikron.

RWE štúdia

V štúdiu boli zastúpení pacienti, ktorí mali zhoršenú odpoveď na očkovanie definovanú ako < 264 väzbových jednotiek protilátky anti-Spike IgG na ml. Z indikačného obmedzenia navrhnutého DR nie je jasné, ako má byť posudzovaná nedostatočná odpoveď na očkovanie a či je daná populácia v súlade s tou, ktorej sa má podať liek na Slovensku.

V čase uskutočnenia štúdie prevládali v danom regióne varianty omikron BA.1 a BA.2. Nie je jasné, nakoľko sú výsledky prenositeľné na aktuálne a do budúcnosti prevládajúce varianty koronavírusu.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia podľa podmienok definovaných v PICO, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je 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

Nákladovú efektívnosť lieku Evusheld v indikácii preexpozície profylaxie pacientov, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2, **nebolo možné na základe predloženého ekonomického modelu zhodnotiť. DR dodal ekonomický model pre inú terapeutickú situáciu.** Do modelu vstupujú symptomatickí pacienti s ochorením COVID-19 a s vysokým rizikom progresie do ťažkého ochorenia. Klinická účinnosť je modelovaná cez riziko hospitalizácie, na základe toho, či dostanú pacienti s už potvrdeným COVID-19 v tejto fáze liek Evusheld alebo inú/žiadnu liečbu. Dodaný farmako-ekonomický model nezodpovedá indikácii PrEP.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model pre inú situáciu ako žiadaná indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Nižšie uvádzame jeho popis a stanovisko k adekvátnosti predloženého modelu.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý je kombináciou rozhodovacieho stromu v akútnej fáze a Markovovho modelu v post-akútnej fáze so 6-mesačným cyklom. Do modelu vstupujú pacienti so symptomatickým potvrdeným ochorením COVID-19. Model počíta s celoživotným časovým horizontom, akútna fáza trvá 29 dní, v rámci nej sú pacienti rozdelení do piatich skupín:

- pacienti nevyžadujúci hospitalizáciu,
- hospitalizovaní bez potreby kyslíkovej terapie,
- hospitalizovaní s nízkoprietokovou kyslíkovou terapiou,
- hospitalizovaní s NIV alebo vysokoprietokovou kyslíkovou terapiou,
- hospitalizovaní s invazívnou mechanickou ventiláciou alebo ECMO.

V post-akútnej fáze vstupujú pacienti do Markovovho modelu s 3 stavmi – vyliečenie, long-COVID a smrť. Terapeutický efekt je modelovaný cez zníženie rizika hospitalizácie (stratifikovaného podľa potreby kyslíkovej terapie). DR uvádza, že údaje o účinnosti, teda relatívne riziko hospitalizácie pacientov, ktorí dostali liek Evusheld, oproti populácii bez profylaxie, je založené na dátach zo štúdie PROVENT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

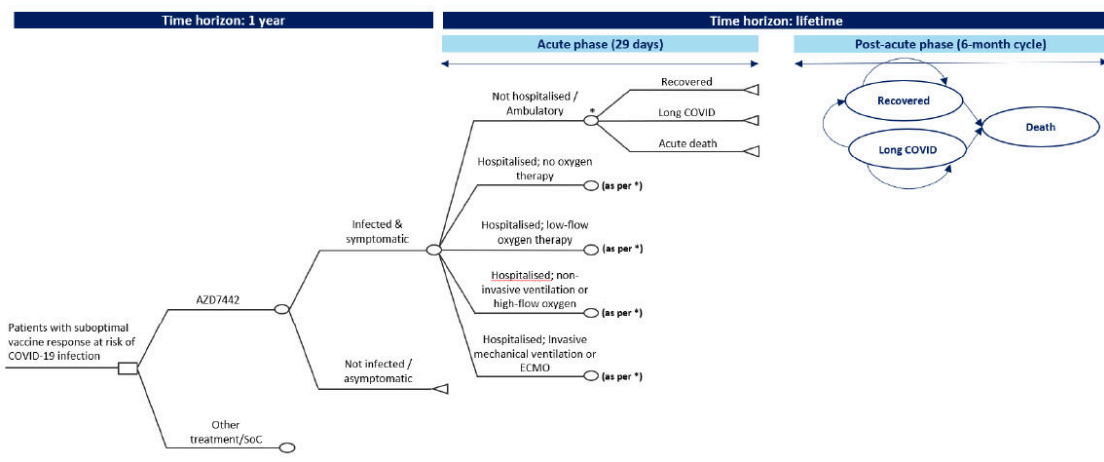
Predložený typ ekonomického modelu neakceptujeme, keďže nemodeluje situáciu, pre ktorú má byť liek Evusheld indikovaný na základe tohto hodnotenia. DR bol vyzvaný na predloženie ekonomického modelu v súlade s požadovanou indikáciou PrEP, túto podmienku nesplnil. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Populácia pacientov nezodpovedá požadovanej indikácii PrEP. Model popisuje situáciu, v ktorej majú pacienti už symptomatické potvrdené ochorenie COVID-19 a sú vo vysokom riziku progresie do závažného ochorenia.** Navrhovaná indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, je preexpozícia

profylaxia ochorenia COVID-19 u pacientov, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2, a ktorí nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19; alebo je očkovanie proti ochoreniu COVID-19 pre nich nevhodné.

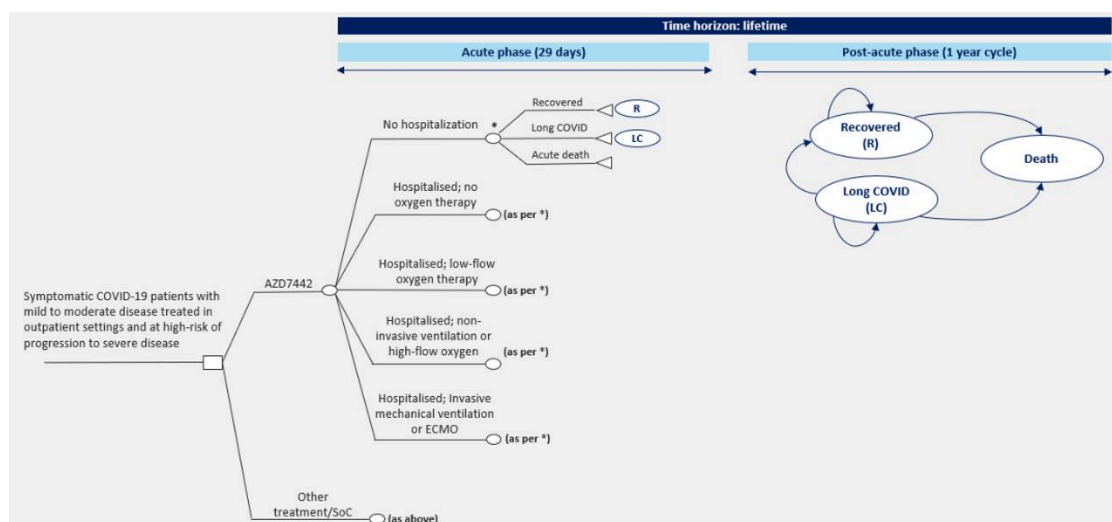
- **Štruktúra modelu, ktorý je priložený na obrázku vo FER (Obrázok 3) nie je totožná s predloženým modelom v programe MS Excel (Obrázok 4).** Na obrázku vo FER je opísaný model, v ktorom pacienti s nedostatočnou odpoveďou na očkovanie s rizikom ochorenia COVID-19 dostanú liek Evusheld alebo inú/žiadnu liečbu. Pacienti ďalej vstupujú do akútnej fázy ako infikovaní/symptomatickí alebo neinfikovaní/nesymptomatickí. V modeli v programe MS Excel predloženom cez neverejnú zónu kategorizačného portálu chýba časť rozhodovacieho stromu, ktorá rozdelí pacientov s nedostatočnou odpoveďou na vakcináciu a rizikom infekcie COVID-19 na infikovaných/symptomatických a neinfikovaných/asymptomatických podľa toho, či dostali liek Evusheld alebo inú/žiadnu liečbu.

Obrázok 3: Štruktúra modelu vo FER podľa DR



Zdroj: [28 FER]

Obrázok 4: Štruktúra predloženého modelu v programe Excel



Zdroj: [28 predložený model]

- **V predloženom modeli je terapeutický efekt modelovaný na základe rizika hospitalizácie, nie na základe prevencie symptomatickej infekcie COVID-19.** Model popisuje situáciu, v ktorej majú pacienti už symptomatické potvrdené ochorenie COVID-19 a sú vo vysokom riziku progresie do závažného ochorenia. V tejto fáze im má byť podaný liek Evusheld alebo iná/žiadna liečba a na základe toho vstupujú pacienti do ďalších vetiev rozhodovacieho stromu v akútnej fáze. Relatívne riziko (RR) hospitalizácie v ramene s inou/žiadnou liečbou je na úrovni 1, relatívne riziko hospitalizácie v ramene s liekom Evusheld je na úrovni 0,33 (95 % CI 0,17 – 0,65). DR vo FER na str. 20 uvádza, že tento údaj pochádza zo štúdie PROVENT. V štúdiu PROVENT nebolo riziko hospitalizácie posudzované ako primárny ani ako sekundárny ukazovateľ klinickej účinnosti, výsledky z post-hoc analýzy uvádzajú počet hospitalizácií v jednotlivých

ramenách [38]. V publikácii Hirsch et al. [47] sa uvádza RR hospitalizácie zo štúdie PROVENT na úrovni 0,03 (95 % 0,0 – 0,59). V samotnom modeli je pri tomto údaji uvedená citácia č. 9 odkazujúca na štúdiu TACKLE, dáta mali byť analyzované spoločnosťou Evidera. V analýze štúdie TACKLE od Montgomery et al. [37] sme tento údaj nedohľadali, číselne ho nevieme overiť. Vzhľadom na viackrát spomenutú štúdiu TACKLE v modeli a na podobnú populáciu pacientov so štúdiou TACKLE (symptomatickí pacienti s potvrdeným COVID-19, aktuálne nehospitalizovaní), je na mieste predpokladať, že tento údaj skutočne zo štúdie TACKLE pochádza. V štúdii TACKLE bol liek Evusheld použitý v dávke 600 mg, čo je dvojnásobná dávka oproti dávke požadovanej v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.

- **DR bol cez Výzvu č.1 požiadaný o predloženie ekonomického modelu v súlade s požadovanou indikáciou. DR neodpovedal v zákonnej lehote 30 dní ani nepredložil iný model**, jeho odpoveď ale pre úplnosť uvádzame. DR v odpovedi uviedol, že predložený model zodpovedá PrEP. Model má porovnávať výsledok priebehu ochorenia u pacientov, ktorí dostali PrEP voči tým, ktorí nemali takúto profylaxiu k dispozícii. DR ďalej uviedol, že nebolo možné vytvoriť model, ktorý by pracoval s pravdepodobnosťou vzniku infekcie, keďže pre Slovensko nie sú dostupné údaje ako napríklad reprodukčné číslo, plnohodnotná databáza evidencie ochorenia s určením, či má dané ochorenie asymptomatický alebo symptomatický priebeh, vrátane závažnosti priebehu. Z uvedeného dôvodu má byť výsledok odvodený formou porovnania priebehu ochorenia, ak vznikne u pacienta, ktorý mal PrEP, a ak ju nemal. S uvedeným sa NIHO nestotožňuje, model zjavne popisuje situáciu liečby už symptomatických pacientov s pozitívnym COVID-19 liekom Evusheld, nie PrEP pacientov, ktorí aktuálne nie sú infikovaní SARS-CoV-2.
- **Je opodstatnené predpokladať, že držiteľ disponuje modelom, ktorý bližšie zodpovedá hodnotenej indikácii, ale neposkytol ho.** Podľa vyjadrení NCPE, v Írsku bol predložený model, ktorý zodpovedal podmnožine z populácie v štúdii PROVENT, teda dospelí a adolescenti nad 12 rokov, ktorí nie sú aktuálne infikovaní COVID-19 a neboli nedávno v kontakte s jedincom infikovaným COVID-19, sú stredne alebo závažne imunokompromitovaní a môžu mať neadekvátnu odpoveď na očkovanie proti COVID-19. Terapeutický efekt bol v Írsku modelovaný na základe prevencie symptomatickej infekcie podľa štúdie PROVENT [48].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

N/A

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

N/A

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

N/A

5.2.5. Údaje o kvalite života

N/A

5.2.6. Náklady

N/A

5.2.7. Analýza senzitivity

N/A

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

N/A

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

N/A

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

N/A

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

N/A

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

N/A

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Dopad na rozpočet nebol hodnotený, nakoľko DR nepredložil ekonomický model, na základe ktorého by bolo možno zhodnotiť nákladovú efektívnosť lieku Evusheld v indikácii pre-expozičnej profylaxie pacientov, ktorí nie sú aktuálne infikovaní SARS-CoV-2 a ktorí neboli nedávno exponovaní vírusu SARS-CoV-2.

6.2. Základný scenár predložený DR

N/A

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

N/A

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

N/A

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

N/A

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
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?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania 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?
Právne aspekty	
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)

Preexpozícia profylaxia liekom Evusheld nie je náhradou za očkovanie u jedincov, ktorým sa odporúča očkovanie proti COVID-19. Pre imunokompromitovaných pacientov, ktorí nemôžu byť očkovaní alebo je u nich očkovanie proti COVID-19 neúčinné, v súčasnosti nie je hradená iná liečba určená na PrEP.

Podanie lieku Evusheld s intervenciou TI-CI na preexpozíciu profylaxiu ochorenia COVID-19 znížilo výskyt symptomatického ochorenia SARS-CoV-2 potvrdeného RT-PCR v čase, keď prevládali varianty koronavírusu alfa, beta, gama a delta. Existujú obavy, že TI-CI sú neúčinné na aktuálne cirkulujúce subvarianty z variantu koronavírusu omikron a hradenie lieku Evusheld by spôsobilo záťaž pre pacientov, zdravotníckych pracovníkov a čerpanie zdrojov z VZP bez klinického efektu.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci by ocenili dostupnosť lieku pre imunokompromitovaných pacientov. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Evusheld na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie lieku Evusheld by ukrojilo časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti.

Podľa Odborníka B sa pre manažment racionálnej liečby monoklonálnymi protilátkami javí potreba stanoviť kritériá, ktoré musí pacient splniť, aby mu bola liečba indikovaná. Ďalej je potrebná dostupnosť aktuálneho prehľadu zastúpených variantov a subvariantov SARS-CoV-2 v sekvenovaných vzorkách a dostupnosť aktuálnych informácií o účinnosti lieku Evusheld voči dominantnému variantu a subvariantu koronavírusu.

Odborník C by ocenil možnosť hodnotenia účinnosti liečiva priamo na pracovisku.

7.2. Organizačné aspekty

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

Kategorizovanie lieku Evusheld by si vyžiadalo dodatočnú záťaž na zdravotníckych pracovníkoch.

Odborník B popísal, ako by bol liek Evusheld administrovaný. Podanie lieku indikuje lekár so špecializovanou spôsobilosťou (praktický lekár, ambulantný špecialista, lekár v nemocnici). Pri aplikácii sa postupuje podľa SPC a pokynov výrobcu. PrEP je podávaná v miestach, kde je minimalizované riziko kontaktu s infekciou SARS-CoV-2. Aplikáciu vykonávajú obvykle špecializované pracoviská, ktoré dispensarizujú imunokompromitovaných pacientov (transplantačné centrá, onkologické a hemato-onkologické pracoviská, aplikačné miesta poskytujúce biologickú liečbu a pod.). Aplikácia prípravku Evusheld zahŕňa odber anamnézy a klinické vyšetrenie pred aplikáciou lieku na vylúčenie novej kontraindikácie, zoznámenie pacienta s podaním neregistrovaného lieku - dôvody, priebeh, prípadné možné nežiaduce účinky; získanie podpisu písomného informovaného súhlasu, injekčnú aplikáciu lieku. Po aplikácii sa vykonáva krátkodobá observácia (obvykle 30 – 60 minút) nad zdravotným stavom pacienta, s pripravenosťou na okamžitý liečebný zásah v prípade vzniku nežiaducej reakcie. Nutná je personálna a vecná vybavenosť pracoviska na diagnostiku a liečbu závažnej infúznej reakcie či anafylaxie.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia hradená liečba môže indikovať osobám, ktoré nie sú aktuálne infikované SARS-CoV-2 a ktoré neboli nedávno exponované vírusu SARS-CoV-2 a nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19; alebo očkovanie proti ochoreniu COVID-19 je pre nich nevhodné. Aktuálnu infekciu SARS-CoV-2 možno vylúčiť RT-PCR testom. DR nešpecifikoval podmienky, na základe ktorých má byť posúdená neúčinnosť alebo nevhodnosť na očkovanie proti COVID-19, ale uviedol, že vhodnosť pacienta by mali určiť odborné spoločnosti.

Podľa Odborníka A a Odborníka C by mal liečbu predpisovať infektológ. Podľa Odborníka B by mal liečbu predpisovať praktický lekár, ambulantný špecialista, lekár v nemocnici s akceptovaním indikácií schválenými EMA, prípadne na základe usmernenia MZ SR.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Táto otázka nie je zodpovedaná, pretože sme nedostali vstup od patientskej organizácie.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník B uviedol, že počas predchádzajúceho obdobia pandémie bola využívaná liečba monoklonálnymi protilátkami, ku ktorej mali pacienti pozitívne stanovisko. Podľa Odborníka C nemajú v súčasnosti dobrý prístup k terapiám v hodnotenej indikácii dialyzovaní pacienti a pacienti so závažnou poruchou pečene.

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

Táto otázka nie je zodpovedaná, pretože sme nedostali vstup od patientskej organizácie.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

FDA odporúčala, aby bolo pacientom vysvetlené dávkovanie, riziko kardiovaskulárnych príhod a riziko, že liek Evusheld nemusí byť účinný na aktuálne cirkulujúce varianty koronavírusu [42].

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Evusheld má byť podaný dospelým a adolescentom ≥ 12 rokov a ≥ 40 kg, ktorí nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti COVID-19 alebo je pre nich toto očkovanie nevhodné. DR nešpecifikoval o akých pacientov ide, predpokladáme imunokompromitovaných pacientov. V pediatrickej populácii nie je potrebná úprava dávkovania. Počas tehotenstva sa má Evusheld použiť iba v prípade, že potenciálny prínos pre matku prevýši potenciálne riziko pre plod. Nie je známe, či sa TI-CI vylučujú do ľudského mlieka, ale je známe, že IgG z matky sa prenáša do mlieka počas prvých dní po pôrode. Keďže TI-CI sa priamo zameriavajú na spike proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na nízku systémovú absorpciu po perorálnom požití protilátok možno zvážiť podanie Lieku Evusheld počas dojčenia, ak je to klinicky indikované [27].

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.

7.4.3. Neplnoleté osoby (I0034)

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

Autori

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Autori: Mgr. Nina Kráľovič

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]

Odborník B: [REDACTED]

Odborník C: [REDACTED]

Pacientske organizácie: -

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Kráľovič N., Palenčár M.; Liečivá tixagevimab a cilgavimab (Evusheld) na preexpozíčnú profylaxiu ochorenia COVID-19. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 24/2022; 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO zodpovedá 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] UpToDate; McIntish, K: COVID-19: Clinical features. UpToDate 2022. Dostupné 14.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
- [2] WHO: Weekly epidemiological update on COVID-19 – 1 February 2023. Dostupné 2.7.2023 z: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-february-2023>
- [3] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.
- [4] UpToDate; McIntish, K: COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate 2022. Dostupné 14.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- [5] UpToDate; Edwards, K M; Orenstein W A: COVID-19: Vaccines. UpToDate 2022. Dostupné 14.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines>
- [6] UpToDate; Caliendo, A M; Hanson, K E: COVID-19: Diagnosis. UpToDate 2022. Dostupné 14.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>
- [7] Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 Sep 1;5(9):e2235424. PMID: 35994285; PMCID: PMC9396366.
- [8] Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12):e2137257. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. PMID: 34905008; PMCID: PMC8672238.
- [9] Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, Louca P, May A, Figueiredo JC, Hu C, Molteni E, Canas L, Österdahl MF, Modat M, Sudre CH, Fox B, Hammers A, Wolf J, Capdevila J, Chan AT, David SP, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. Lancet. 2022 Apr 23;399(10335):1618-1624. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35397851; PMCID: PMC8989396.
- [10] UpToDate; Mikkelsen M E, Abramoff B: COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("LongCOVID"). UpToDate 2022. Dostupné 24.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid>
- [11] Červený, J; Mišík, M; Šufliarsky, K: Hospitalizácie počas pandémie SARS-CoV-2. www.health.gov.sk 2021. Dostupné z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/iza/Covid19_Komentar-k-hospitalizaciam_IZA_210223.pdf
- [12] NCZI: Koronavírus v grafoch. Dostupné 8.2.2023 z: <https://covid-19.nczisk.sk/sk/>
- [13] Czifruszová M et al. Štandardný postup pre mikrobiologickú diagnostiku pri suspektnej infekcii vírusom SARS-CoV-2 pre laboratóriá klinickej mikrobiológie 1. Revízia. 2021. Dostupné 15.11.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/SDTP-pre-diagnostiku-pri-COVID-pre-lab-mikrobiologie-1rev.pdf>
- [14] Firment, J. Štandardný preventívny, diagnostický a terapeutický postup pri starostlivosti o kriticky chorých s COVID-19. Aktualizovaná verzia 2.12.2021. Dostupné 15.11.2022 z: <https://www.standardnepostupy.sk/kriticky-chori-pacienti/>
- [15] ŠÚKL; Vakcíny a lieky proti COVID-19 (prehľad). Dostupné 23.11.2022 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpenos-liekov/vakciny/vakciny-proti-covid-19/vakciny-a-lieky-proti-covid-19-prehľad?page_id=5752
- [16] Korona.gov; Informácie k prihlasovaniu sa na očkovanie a k zmenám v registrácii. Dostupné 23.11.2022 z: <https://korona.gov.sk/informacie-k-prihlasovaniu-sa-na-ockovanie/>
- [17] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k aplikácii dodatočnej tretej dávky mRNA vakcíny. Dostupné 23.11.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Ockovanie/3-davka/MU-booster-davka-omicron-prefinal.pdf>
- [18] MZ SR; Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky vo veci kontraindikácie očkovania proti ochoreniu COVID-19. Dostupné 23.11.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/Usmernenia-covid/OU-kontraindikacie.pdf>

- [19] ECDC; COVID-19 Vaccine tracker. Dostupné 23.11.2022 z: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html>
- [20] EMA; Prehľad o lieku Ronapreve. Dostupné 21.11.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
- [21] NICE; COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 27.7 published on 04.01.202. Dostupné 8.2.2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-5103553326>
- [22] Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, Antoniou KM, Ulrik CS, Parks H, Wang C, Vandendriessche T, Qu J, Stolz D, Brightling C, Welte T, Aliberti S, Simonds AK, Tonia T, Roche N. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. Eur Respir J. 2021 Apr 15;57(4):2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021. Erratum in: Eur Respir J. 2022 Aug 10;60(2): PMID: 33692120; PMCID: PMC7947358.
- [23] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe antivirotickým liekom Paxlovid 150 mg + 100 mg pri miernom až stredne ťažkom priebehu ochorenia COVID-19. Dostupné 24.11.2022 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/tlacove_spravy/covid-19/MU-paxlovid.pdf
- [24] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe antivirotickým liečivom molnupiravir (Lagevrio 200mg) pri miernom až stredne ťažkom priebehu ochorenia COVID-19. Dostupné 24.11.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/VLD-covid/MU-molnupiravir-lagevrio-200mg.pdf>
- [25] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe liekom s obsahom účinnej látky remdesivir (Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzný roztok). Dostupné 24.11.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/Usmernenia-covid/MU-remdesivir.pdf>
- [26] Šuvada, J., Jarčuška, P. et al. Štandardný postup pre rýchle usmernenia klinického manažmentu detských a dospelých pacientov s novým koronavírusom 2019 (COVID-19). Dostupné 8.2.2023 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Prevencia/001_COVID-19-klinicky-manazment-pacienta-s-podozrenim-alebo-potvrdenou-infekciou.pdf
- [27] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Evusheld; Dostupné 21.11.2022 z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_sk.pdf
- [28] Držiteľ registrácie: Farmako-ekonomický rozbor lieku Evusheld a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 26744 – typ A1N – Evusheld (tixagevimab, cilgavimab). Dostupné 14.11.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26744> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [29] EMA; Prehľad o lieku Evusheld. Dostupné 21.11.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld>
- [30] UK Government; RAPID C-19 Oversight Group report: review of Evusheld. Dostupné 23.11.2022 z: <https://www.gov.uk/government/publications/rapid-c-19-oversight-group-report-to-chief-medical-officer-review-of-evusheld>
- [31] NICE; Tixagevimab–cilgavimab for preventing COVID-19 [ID6136]. Dostupné 23.11.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11102>
- [32] VZP ČR; Organizační opatření VZP ČR č. 6/2022 v souvislosti s onemocněním COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2. Dostupné 23.11.2022 z: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/covid-19/organizacni-opatreni_06_2022-aplikace-evusheld-aktualizace.pdf
- [33] MZ ČR; Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku EVUSHELD. Dostupné 23.11.2022 z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/03/Rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-distribuce-vydeje-a-pouzivani-neregistrovaneho-humanniho-LP-EVUSHELD.pdf>
- [34] ClinicalTrials.gov. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. (PROVENT). Dostupné 28.11.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725>
- [35] ClinicalTrials.gov. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults (STORM CHASER). Dostupné 28.11.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625972>
- [36] ClinicalTrials.gov. Phase III Study of AZD7442 for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults (TACKLE). Dostupné 7.2.2023 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04723394>
- [37] Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, Kim K, Campos JAS, Arends RH, Brodek BH, Brooks D, Garbes P, Jimenez J, Koh GCKW, Padilla KW, Streicher K, Viani RM, Alagappan V, Pangalos MN, Esser MT; TACKLE study group. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3,

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct;10(10):985-996. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688164; PMCID: PMC9173721.

[38] Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Amberly P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443106; PMCID: PMC9069994.

[39] AstraZeneca. Update to Evusheld recommended dosage regimen for pre-exposure prophylaxis of COVID-19. 14.7.2022. Dostupné 22.12.2022 z: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/statements/2022/update-to-evusheld-recommended-dosage-regimen-for-pre-exposure-prophylaxis-of-covid-19.html>

[40] Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022 Dec;22(12):3130-3136. doi: 10.1111/ajt.17128. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35727916.

[41] oung-Xu Y, et al. Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. *medRxiv.* Published online May 29, 2022:2022.05.28.22275716. doi:10.1101/2022.05.28.22275716

[42] FDA. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Dostupné 22.12.2022 z: <https://www.fda.gov/media/154701/download>

[43] GOV.UK Summary of Product Characteristics for Evusheld, updated 15.11.2022. Dostupné 22.12.2022 z: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-evusheld-tixagevimabcilgavimab/summary-of-product-characteristics-for-evusheld>

[44] Covid-vaccine.canada.ca COVID-19 vaccines and treatments portal. Evusheld Product Monograph. Dostupné 22.12.2022 z: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/evusheld-pm-en.pdf>

[45] FDA. Drug Safety and Availability – Evusheld. Dostupné 8.2.2023 z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>

[46] EMA. ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. Dostupné 7.2.2023 z: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf

[47] Hirsch C, Park YS, Piechotta V, Chai KL, Estcourt LJ, Monsef I, Salomon S, Wood EM, So-Osman C, McQuilten Z, Spinner CD, Malin JJ, Stegemann M, Skoetz N, Kreuzberger N. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jun 17;6(6):CD014945. doi: 10.1002/14651858.CD014945.pub2. PMID: 35713300; PMCID: PMC9205158.

[48] NCPE Ireland. Cost-effectiveness of Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab) for the pre-exposure prophylaxis (PrEP) of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg. Dostupné 7.2.2023 z: <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/12/Evusheld-Technical-Summary-22015-20122022-Final.pdf>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. 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 www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvoľzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	Primár infekčného oddelenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Ústup akútnych prejavov ochorenia, normalizácia vitálnych funkcií 2. Pokles virémie, ústup laboratornej patológie, ústup subjektívnych obtiaží 3. áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?	1. 100-200? 2. Pacient imunokompromitovaný. Hematonokologický, polymorbidny

<p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Liečivo nepoužívame</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinické príznaky, vyšetrenie PCR testom, epidemiologická anamnéza 2. 3. Áno 4. antivirotiká
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>nie</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Liečivo by bolo prínosom pre liečbu chorých pacientov</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Infektológ</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • •
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostupnosť v praxi • Overená účinnosť v praxi • • • 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

Vstup odborníka B

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- 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, ale neprikładajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno

██████████

Názov organizácie

██████████

Pracovná pozícia

Prednosta kliniky infektológie

Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:

- zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov
 x špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením
 iné (uvedte):

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002

1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?
3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?

1. Imunokompromitovaný pacient
2. V prípade pre-expozície profylaxie ochorenia COVID – 19 Evusheld poskytne ochranu proti rozvoju COVID-19, v prípade liečby mierneho až stredne závažného ochorenia covid-19 zabráni rozvoju závažného ochorenia covid-19, alebo z úmrtnu z akejkoľvek príčiny do 29. dňa u účastníkov, ktorí dostali liečbu do 7 dní od nástupu príznakov a neboli na začiatku hospitalizovaní.
3. Klinický prínos hodnoteného liečiva bude závislý od účinnosti Evusheld na aktuálny subvariant koronavírusu, ktorý sa bude šíriť v priebehu nasledujúcich mesiacov,

<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Počet pacientov vhodných na liečbu novým liečivom je problematické odhadnúť, keďže nie je jasné, ktorý variant SARS-CoV-2 alebo subvariant Omicron sa stane dominantným v priebehu niekoľkých nasledujúcich mesiacov a akou citlivosťou 2. 2a. Väčšiu efektívnosť je možné predpokladať u pacientov primárnym alebo sekundárnym imunodeficitom - kategória vysokého rizika: <ul style="list-style-type: none"> • s transplantáciou solídneho orgánu • u príjemcu T-lymfocytov s chimérickým antigénym receptorom (CAR T-lymfocyty) alebo transplantáciou kostnej drene (do 2 rokov od transplantácie alebo na trvajúcej imunosupresívnej liečbe) • s hemato-onkologickým ochorením s aktuálne prebiehajúcou liečbou • s iným onkologickým ochorením s aktuálne prebiehajúcou myelosupresívnou chemoterapiou • s biologickou terapiou zameranou na B lymfocyty • so závažnými primárnymi imunodeficitmi (ako sú vrodené agamaglobulinémia, bežný variabilný imunodeficit, Wiskottov-Aldrichov syndróm) <p>2b. Menej vhodné je podávanie v tehotenstve a počas dojčenia, kde nie je dostatok údajov. Humánne imunoglobulíny IgG1 prechádzajú placentou k plodu a sú prítomné v materskom mlieku. Liek EVUSHELD sa preto má počas tehotenstva a dojčenia podávať len vtedy, ak potenciálny benefit preváži potenciálne riziko.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Na diagnostiku ochorenia COVID-19 sa využívajú: antigénové testy, RT-PCR test, LAMP test. 2. Liečivo je posudzované regulačnou autoritou – EMA. Údaje o účinnosti lieku podložené výsledkami klinických skúšok Štúdia fázy III – PROVENT. V tejto multicentrickej, dvojito zaslepenej, paralelnej skupine, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť jednej dávky AZD7442 Observačnú multicentrická kohortová štúdia imunokompromitovaných pacientov, ktorí dostávali tixagevimab/cilgavimab ako preexpozíciu profylaxiu v čase medzi 28. decembrom 2021 a 31. marcom 2022. 3. Štandardný postup pre rýchle usmernenia klinického manažmentu detských a dospelých pacientov s novým koronavírusom 2019 (COVID-19) a s pneumóniou. 4. Existuje niekoľko liečebných postupov –Veklury (remdesivir) a Lagevrio (molnupiravir), Paxlovid, Fabiflu liečba monoklonálnymi protilátkami (MAB)

	<p>bamlanivimab, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, RoActemra</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Podanie lieku EVUSHELD indikuje lekár so špecializovanou spôsobilosťou (praktický lekár, ambulatný špecialista, lekár v nemocnici).</p> <p>1. Pri aplikácii sa postupuje podľa SPC a pokynov výrobcu.</p> <p>2. Preexpozičná profylaxia (prípravok EVUSHELD) je podávaná v miestach, kde je minimalizované riziko kontaktu s infekciou SARS-CoV-2. Aplikáciu vykonávajú obvykle špecializované pracoviská, ktoré dispensarizujú imunokompromitovaných pacientov (transplantačné centrá, onkologické a hematologické pracoviská, aplikačné miesta poskytujúce biologickú liečbu a pod.).</p> <p>3. Aplikácia prípravku EVUSHELD zahŕňa:</p> <p>a) odber anamnézy a klinické vyšetrenie pred aplikáciou lieku na vylúčenie novej kontraindikácie,</p> <p>b) zoznámenie pacienta s podaním neregistrovaného lieku - dôvody, priebeh, prípadné možné nežiaduce účinky; získanie podpisu písomného informovaného súhlasu,</p> <p>c) injekčnú aplikáciu lieku,</p> <p>d) krátkodobú observáciu (obvykle 30 - 60 minút) nad zdravotným stavom pacienta po aplikácii lieku s pripravenosťou na okamžitý liečebný zásah v prípade vzniku nežiaducej reakcie. Priebežná prístrojová monitorácia sa nevykonáva. Nutná je personálna a vecná vybavenosť pracoviska na diagnostiku a liečbu závažnej infúznej reakcie či anafylaxie</p> <p>e) záznam o poskytnutej zdravotnej starostlivosti do zdravotníckej dokumentácie pacienta a vystavenie správy o poskytnutej starostlivosti pre registrujúceho praktického lekára.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Počas predchádzajúceho obdobia pandémie bola využívaná liečba monoklonálnymi protilátkami bamlanivimab, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, ku ktorej mali pacienti pozitívne stanovisko.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií? Zníženie vzniku symptomatického ochorenia</p>	<p>Praktický lekár, ambulatný špecialista, lekár v nemocnici s akceptovaním indikácií schválenými Európskou liekovou agentúrou, prípadne na základe Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k indikácii EVUSHELD k Profylaxia ochorenia covid-19 a Liečba mierneho až stredne závažného ochorenia covid-19</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	
<p>Hlavná správa</p>	

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:

Pre manažment racionálnej liečby Mab sa javí potreba

1. Stanoviť kritériá, ktoré musí splniť populáciu, ktorá nemôže byť očkovaná z dôvodu základného ochorenia, alebo ktorá aj napriek očkovaníu kvôli svojmu základnému ochoreniu nevytvára potrebnú imunitu.
2. Dostupnosť aktuálneho prehľadu zastúpených variantov a subvariantov SARS-CoV-2 v sekvenovaných vzorkách.
3. Dostupnosť aktuálnych informácií o účinnosti Evusheld voči dominantnému variantu a subvariant koronavírusu

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup odborníka C

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- 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, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	primár
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):

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinický stav pacienta, potreba oxygenoterapie, laboratórne parametre – ABR, CRP, Interleukín-6... 2. Pokles CRP a IL-6 na normálne hodnoty, saturácie O₂ nad 94% bez nutnosti oxygenoterapie, ľahký klinický priebeh ochorenia

štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. Určite áno – u vybranej skupiny imunokompromitovaných pacientov asymptomatický alebo nanajvýš ľahký priebeh ochorenia
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 200 2. Imunokompromitovaní pacienti, napr. s onkologickým ochorením, dialyzovaní pacienti, so závažnými imunodeficitmi, HIV pozitívni pacienti...skupiny pacientov, u ktorých je očkovanie proti COVID-19 kontraindikované alebo nie je predpoklad dostatočnej protilátkovej odpovede
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. PCR, Rtg alebo CT pľúc 2. 3. áno 4. antivírusová liečba (remdesivir, molnupiravir, paxlovid) + kortikoidy + ostatná symptomatická liečb
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Lekár oddelenia
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, napr. dialyzovaní pacienti a pacienti so závažnou poruchou pečene
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	infektológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• -
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Dostupnosť adekvátnej liečby pre vyššie uvedené skupiny pacientov • Zníženie počtu hospitalizácií z dôvodu ťažkého priebehu ochorenia • Možnosť relevantného hodnotenia účinnosti liečiva priamo na našom pracovisku 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Žiadny zo zapojených odborníkov nedeklaroval konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia lieku Evusheld v indikácii preexpozície profylaxie komunikovali prostredníctvom 1 Výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 5). Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 5: Výzva na opravu číslo 1 - komunikácia s DR

Požadované doplnenia Dátum poslania Výzvy: 3.1.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 3.2.2023 (po lehote)	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Predložiť ekonomický model pre analýzu nákladovej efektívnosti v súlade s požadovanou indikáciou preexpozície profylaxie ochorenia COVID-19 u pacientov, ktorí nie sú aktuálne infikovaní a neboli nedávno vystavení vírusu SARS-CoV-2. Predložený bol model pre indikáciu terapie pacientov s potvrdeným symptomatickým SARS-CoV-2 s vysokým rizikom progresie do ťažkého stavu ochorenia. Teda pre inú skupinu, ako držiteľ registrácie žiada.</p>	<p>DR nepredložil iný model. V odpovedi DR uviedol, že model bol vytvorený a autoritami odsúhlasený pre potreby hodnotenia nákladovej efektívnosti preexpozície profylaxie. DR tvrdí, že model porovnáva výsledok priebehu ochorenia, ak vznikne u pacienta, ktorý dostal preexpozíciu profylaxiu voči tomu, ktorý ju nemal. Ďalej DR uviedol, že na Slovensku nie sú dostupné potrebné údaje, aby mohol byť vytvorený model, ktorý by pracoval s pravdepodobnosťou vzniku infekcie, ako sú štandardné modely profylaxie infekčného ochorenia vytvorené ako dynamické modely s použitím reprodukčného čísla.</p>	<p>Odpoveď prišla po lehote*. Popis modelu v odpovedi nezodpovedá modelu, ktorý bol predložený. Ako je diskutované v 5.2.1., domnievame sa, že DR disponuje modelom, ktorý lepšie zodpovedá žiadanej indikácii.</p>
<p>Vysvetliť, ktorí pacienti sú považovaní za tých, čo nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie proti ochoreniu COVID-19 alebo je pre nich toto očkovanie nevhodné. Definovať kritériá, ktoré majú títo pacienti splniť, aby im mohla byť indikovaná hradená liečba. Z navrhnutého indikačného obmedzenia nevyplýva, akí pacienti nedokážu vytvoriť adekvátnu odpoveď na očkovanie, alebo nie sú vhodní na očkovanie proti ochoreniu COVID-19.</p>	<p>DR odpovedal, že indikačné obmedzenie bolo vytvorené tak, aby mali odborné spoločnosti následne možnosť vyšpecifikovať a odporúčať, pre ktorých pacientov je preexpozícia profylaxia vhodná, ako posudzovať vhodnosť u konkrétneho jednotlivca a ako následne postupovať. DR postupoval obdobne ako v ČR, kde odborné spoločnosti vytvorili materiál, ktorým sa riadi úhrada lieku Evusheld.</p>	<p>Odpoveď prišla po lehote*. Je prípustné, aby bolo indikačné obmedzenie zúžené rovnako ako v ČR. Predmetnú zmenu sme nezpracovali, keďže liek Evusheld odporúčame nekategorizovať.</p>
<p>Doplniť zdroje údajov, na základe ktorých bol odvodený predpokladaný počet liečených pacientov liekom Evusheld – zdroj údajov pre počet pacientov vo vysokom riziku a zdroj údajov pre počet pacientov, ktorí by súhlasili s preexpozíciou profylaxiou.</p>	<p>DR v odpovedi uviedol, že počet pacientov vychádzal z údajov pre USA, podľa ktorých 2,7 % populácie má zdravotný stav, ktorý patril pod primárnu alebo sekundárnu imunokompromisiu, pritom 0,9 % populácie má vysoké riziko. Počet pacientov, ktorí by súhlasili s preexpozíciou profylaxiou bol odhadnutý na podklade situácie v ČR na začiatku roka 2022.</p>	<p>Odpoveď prišla po lehote*. Dopad na rozpočet sme nehodnotili a teda odpoveď DR a počet predpokladaných pacientov sme ďalej neoverovali.</p>

*Odpoveď na Výzvu zverejnil DR 31. deň po jej zverejnení na portáli kategorizácie, preto NIHO nemôže na odpoveď prihliadať. Vzhľadom k tomu, že DR v odpovedi v zásade trvá na svojom podaní, uvádzame pre úplnosť jeho argumentáciu a reakciu NIHO.