

Sofosbuvir a velpatasvir (Epclusa) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy

Hodnotenie zdravotníckej technológie

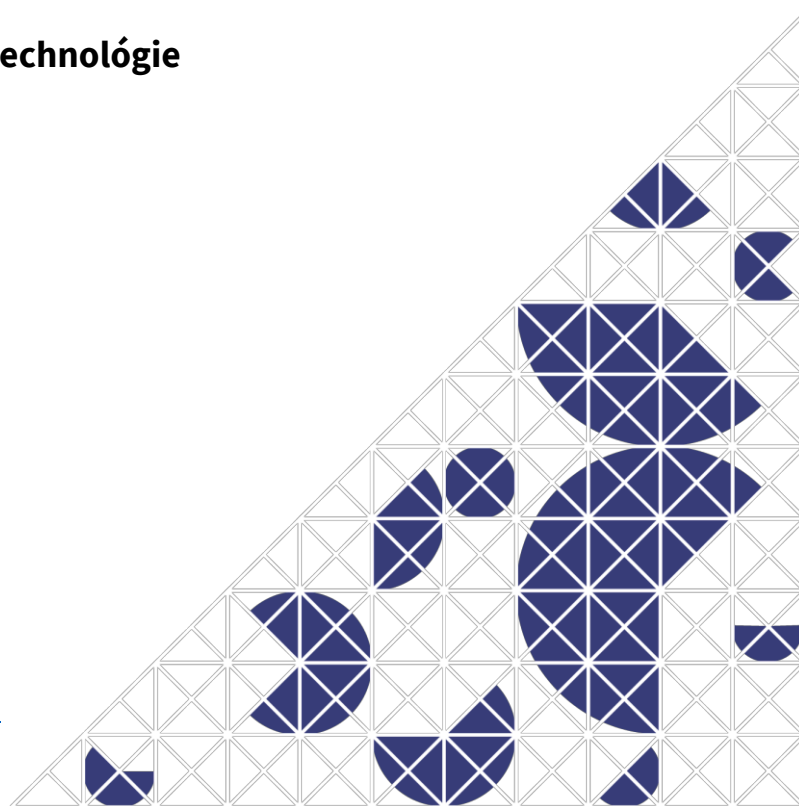
Číslo žiadosti:
26495

ATC skupina:
J05AP55

ŠÚKL kód:
0432C

Publikované dňa:
27.12.2022

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: 20/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritéria	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky.....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	21
4. Hodnotenie klinického prínosu	25
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	25
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	29
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	39
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	44
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	45
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	45
6.2. Základný scenár predložený DR	45
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	46
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	50
7.1. Etická analýza []	50
7.2. Organizačné aspekty	53
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	53
7.4. Právne aspekty.....	54
8. Zdroje	56
9. Apendix	59
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	59
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	66
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	69
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	73
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	73

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií pre populáciu drogovovo závislých	26
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií pre populáciu detí vo veku 3 rokov a staršie	27
Tabuľka 4: Počet sledovaných účastníkov štúdií SIMPLIFY a D3FEAT v čase	28
Tabuľka 5: Pomer reinfekcie u sledovaných účastníkov štúdií SIMPLIFY a D3FEAT	29
Tabuľka 6: Výsledky štúdie GS-US-342-1143 pre sekundárny ukazovateľ miera SVR12	29
Tabuľka 7: Prehľad nežiadúcich účinkov v štúdiu SIMPLIFY	30

Tabuľka 8: Porovnanie nežiadúcich účinkov v štúdiu SIMPLIFY a ASTRAL – 1	31
Tabuľka 9: Výsledky štúdie GS-US-342-1143 pre primárny ukazovateľ percento pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku akéhokoľvek nežiadúceho účinku	31
Tabuľka 10: Výskyt ostatných nežiadúcich účinkov v štúdiu GS-US-342-1143	32
Tabuľka 11: Pravdepodobnosť úmrtia na predávkovanie drogami podľa úmrtí za rok 2017 pre jednotlivé vekové skupiny	39
Tabuľka 12: Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1a	40
Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1b	40
Tabuľka 14: Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 2;3 a 4,5,6	41
Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1a	42
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1b	42
Tabuľka 17: Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 2;3 a 4,5,6	43
Tabuľka 18: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	44
Tabuľka 19: PWID s HCV v základnom scenári	45
Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR	45
Tabuľka 21: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa DR	46
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	46
Tabuľka 23: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO, scenár so zavedením	47
Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa NIHO, 1.scenár bez zavedenia skríningu	48
Tabuľka 25: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, 1.scenár bez zavedenia skríningu	48
Tabuľka 26: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa NIHO, 2. scenár so zavedením skríningu, dolná hranica	49
Tabuľka 27: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, 2. scenár so zavedením skríningu, dolná hranica	49
Tabuľka 28: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa NIHO, 2. scenár so zavedením skríningu, dolná hranica	49
Tabuľka 29: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, 2. scenár so zavedením skríningu, horná hranica	49

Obrázky

Obrázok 1: Pacienti s monoinfekciou HCV alebo s koinfekciou HIV bez cirhózy, nikdy neliečení (Treatment naïve) alebo v minulosti liečení (Treatment experienced) peginterferónom alfa a ribavirínom alebo sofosbuvírom a ribavirínom alebo peginterferónom alfa, ribavirínom a sofosbuvírom	19
Obrázok 2: Pacienti s monoinfekciou HCV alebo s koinfekciou HIV s kompenzovanou cirhózou (trieda A podľa Child-Pugha), neliečení (Treatment naïve) alebo v minulosti liečení (Treatment experienced) peginterferónom alfa a ribavirínom alebo sofosbuvírom a ribavirínom alebo peginterferónom alfa, ribavirínom a sofosbuvírom	19
Obrázok 3: Schéma použitého Markovovho modelu	37
Obrázok 4: Charakteristiky a vývoj úmrtí spôsobených drogami	38

Použité skratky

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CHC	Chronic hepatitis C - chronická hepatitída C
DAA	directly acting antivirals - priamo pôsobiace antivirotiká
DOT	directly observed treatment - priamo pozorovaná liečba
DR	držiteľ registrácie
EASL	European Association for the Study of the Liver - Európska asociácia pre štúdium pečene
ECDC	European centre for disease prevention and control - Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb

eGFR	estimated glomerular filtration rate - odhad glomerulárnej filtrácie
EMA	European Medicine Agency - Európska lieková agentúra
EMCDDA	The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - Európske monitorovacie centrum pre drogy a drogovú závislosť
FER	farmako-ekonomický rozbor
GLE/PIB	glecaprevir/pibrentasvir
GT	genotyp vírusu hepatitídy C
GZR/EBR	grazoprevir/elbasvir
HCC	hepatocellular carcinoma - hepatocelulárny karcinóm
HCV	Hepatitis C virus - vírus hepatitídy C
HIV	Human immunodeficiency virus - Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
IKEM	Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny
IO	indikačné obmedzenie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Inštitút pre kvalitu a hospodárnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat - populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHS	National Health Service - Národná zdravotná služba
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve
OBV/PTV/r+DSV	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir
OST	Opioid substitution therapy - substitučná liečba závislosti na opioidoch
PN	patient navigator - verejný zdravotnícky pracovník, ktorý pacientom ponúka podporu a vzdelávanie
PWID	persons who inject drugs - injekčný užívateľ drogy
RCTs	Randomised Control Trials - randomizované kontrolované štúdie
RWE	Real World Evidence - dáta z reálnej praxe
SOF	sofosbuvir
SOF/LDV	sofosbuvir/ledipasvir
SOF/VEL	sofosbuvir/velpatasvir
SOF/VEL/VOX	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
SVR	Sustained virological response - trvalá virologická odpoveď
SVR12	SVR 12 týždňov po ukončení liečby
SVR24	SVR 24 týždňov po ukončení liečby
TE	Treatment experienced - pacienti, ktorí už boli v minulosti liečení
TN	Treatment naive - pacienti, ktorí neboli nikdy liečení
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime - Úrad OSN pre drogy a kriminalitu
ÚVZ SR	Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky
VEL	velpatasvir
WHO	World Health Organization - Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **vyhovieť žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny J05AP55 Sofosbuvir a velpatasvir p.o. 400 mg/100 mg.**

Z dôvodu miernej neistoty v splnení podmienok nákladovej efektívnosti **odporúčame uzatvorenie zmluvy o podmienkach úhrady lieku** v zmysle § 7a zákona 363/2011 Z.z s držiteľom registrácie **podľa návrhu, ktorý predložil držiteľ registrácie.**

Odôvodnenie

- Chronická hepatitída C (CHC) je v súčasnosti kuratívne infekčné ochorenie, ktoré predstavuje záťaž pre verejné zdravie. Na Slovensku nie je v súčasnosti na základe indikačného obmedzenia hradená liečba CHC liečivami sofosbuvir a velpatasvir (SOF/VEL) pre drogovu závislých nespĺňajúcich podmienku abstinencie, deti vo veku 3 rokov a staršie a pacientov s infekciou vírusom hepatitídy C genotyp 2 (HCV GT2), ktorí sú vhodní na liečbu interferónom. Zahŕnutie pacientov s infekciou HCV GT2, ktorí by boli vhodní na liečbu interferónom predstavuje odstránenie obsolentnej podmienky, nakoľko interferónom už posledné dva roky neboli liečení žiadni pacienti a mal by byť podľa indikačného obmedzenia používaný najmä v kombinácii s ribavirínom, ktorý nie je na Slovensku dostupný.

Populácia drogovu závislých

- Drogovo závislí nespĺňajúci podmienku abstinencie a tým sú vylúčení z liečby CHC z dôvodu prítomnosti iného ochorenia, ich závislosti. Vylúčenie drogovu závislých z liečby CHC potvrdili odborníci z klinickej praxe aj zástupca patientskej organizácie.
- Odstránenie podmienky abstinencie z indikačného obmedzenia je v súlade s odporúčaniami Európskej asociácie pre štúdium pečene, Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogovú závislosť a Svetovej zdravotníckej organizácie a je v súlade s očakávaniami odborníkov a pacientov. Vedie k odstráneniu predsudkov a smeruje k rovnomernému prístupu k zdravotnej starostlivosti. Liečba CHC drogovu závislých má byť spojená s pravidelným testovaním, skriningovým programom, opioidnou substitučnou terapiou a programami na znižovanie škôd. Do liečebného procesu je vhodné integrovať psychiatrov, psychológov, sociálnych pracovníkov a rovesníkov drogovu závislých.
- Na základe údajov z nekontrolovanej klinickej štúdie SIMPLIFY dosahuje liečba CHC u dospelých nedávnych drogovu závislých injekčných užívateľov drog (PWID) kombináciou liečiv SOF/VEL (400 mg/100 mg) účinnosť na úrovni **94%** hodnotenú ako **miera spontánnej virologickej odpovede (SVR)**. Nižšia adhérenca pacientov v populácii PWID významne neznižuje mieru SVR. Miera reinfekcie u PWID pokračujúcich v injekčnom užívaní drog (3,7/100 osoborokov) je vyššia ako u tých, ktorí po liečbe injekčne drogy neužívali (1,5/100 osoborokov). Výsledky miery reinfekcie sú spojené s významnou neistotou. Adhérenca k terapii a miera reinfekcie PWID sú predmetom ďalšieho klinického výskumu. Schopnosť dodržania liečebného režimu by mal posúdiť ošetrojúci lekár.
- Kombinácia SOF/VEL preukázala klinický prínos pre pacientov v hodnotenej populácii v závislosti od genotypu HCV na úrovni **1,18 - 1,42 QALY**. Kombinácia SOF/VEL je v hodnotenej populácii nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. a dosahuje ICUR v závislosti od genotypu HCV vo výške **12 916 – 19 781 eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je **54 127,60 eur**.
- DR predložil návrh dohody o zdieľaní rizika, ktorá pomáha znížiť riziká prítomné v modeli. Neistotu nesplnenia podmienok nákladovej efektívnosti považujeme za miernu s ohľadom na výsledný ICUR výrazne pod prahovou hodnotou a s ohľadom na návrh dohody. Odporúčaná dodatočná zľava z dôvodu miernej neistoty predstavuje **■** %.

Populácia deti vo veku 3 rokov a staršie

- Liečba CHC kombináciou liečiv SOF/VEL (400 mg/100 mg) je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku Eplusa možná u detí s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg. Pravdepodobnosť a istota dosiahnutia SVR u detí sa na základe dát z nekontrolovanej klinickej štúdie zvyšuje so stúpajúcim vekom, pacienti vo veku ≥ 12 a < 18 rokov dosiahli mieru SVR12 95,1%, pacienti vo veku ≥ 6 a < 12 rokov

dosiahli mieru SVR12 93,2 % a pacienti vo veku ≥ 3 a < 6 rokov dosiahli mieru SVR12 82,9 %. Bezpečnostný profil u detí je porovnateľný ako u dospelých pacientov s výnimkou detí vo veku ≥ 3 a < 6 rokov, kde sa veľmi často vyskytlo vracanie.

- Hodnotenie nákladovej efektívnosti fixnej kombinácie liečiv SOF/VEL pre populáciu detí vo veku 3 rokov a staršie v súlade s § 20 ods. 5 písm. a) zákona 363/2011 Z.z. nebolo vykonané.

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 zmenu IO	31.08.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	Prvý začiatok plynutia lehoty: 01.09.2022 (deň nasledujúci po dni doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	18.10.2022
Vydanie odporúčania	27.12.2022
Celkové trvanie hodnotenia	Od začiatku plynutia lehoty: 118 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii PWID a detí vo veku 3 rokov a starších účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiv sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronická hepatitída C • MKCH-10¹: B18.2 • MeSH²: Hepatitis C, Chronic <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku 3 rokov a starší s chronickou hepatitídou C, bez ohľadu na genotyp vírusu hepatitídy C (HCV). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: (<u>podčiarknuté je zmena v porovnaní s aktuálne platným indikačným obmedzením</u>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hradená liečba je indikovaná na liečbu chronickej infekcie HCV v dĺžke 12 týždňov u <u>detí vo veku troch rokov a starších</u> a dospelých:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ a) pacientov s genotypom 1, 2 (vynechanie časti vety: „nevhodných na liečbu interferónom,“ z aktuálne platného znenia indikačného obmedzenia), 4, 5, 6 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy, ○ b) pacientov s genotypom 3 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy (okrem triedy C podľa Child-Pugha). • <u>Bez podmienky abstinencie u drogovo závislých</u> pacientov (vynechanie vety: „Podmienkou hradenej liečby u drogovo závislých pacientov je nevyhnutný dôkaz aspoň 1 ročnej abstinencie doloženej nálezom psychiatra a výsledkami toxikologického vyšetrenia (počas liečby v trojmesačných intervaloch).“ z aktuálne platného znenia indikačného obmedzenia) • K infektologickým pracoviskám na ktorých je možné indikovať hradenú liečbu sa pridáva „9. Detské infekčné oddelenie Detskej fakultnej nemocnice Košice“ • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. <p>Preskripčné obmedzenie HEP, INF</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir je inhibitor RNA polymerázy NS5B vírusu HCV všetkých genotypov závislej od RNA, ktorá je nevyhnutná na replikáciu vírusu. Sofosbuvir je nukleotidový prodrug (prekurzor), ktorý podstupuje vnútrobunkový metabolizmus za vzniku farmakologicky

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Infekčné a parazitárne choroby A00 - B99](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>aktívneho trifosfáturidínového analógu (GS-461203), ktorý sa môže inkorporovať do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a pôsobiť ako terminátor reťazca. GS-461203 (aktívny metabolit sofosbuviru) nie je inhibítorom polymeráz ľudskej DNA a RNA ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velpatasvir je inhibítor HCV cieleným na bielkovinu HCV NS5A, ktorá je nevyhnutná na replikáciu RNA aj zoskupovanie viriónov HCV. Štúdie in vitro selektívnej rezistencie a skríženej rezistencie naznačujú, že mechanizmus účinku velpatasviru je zacielený na NS5A. • Fixná kombinácia liečiv sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru (jedna tableta) denne. <p>MeSH: sofosbuvir-velpatasvir drug combination</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Standard of Care. Drogovo závislí, ktorí nepreukážu podmienku aspoň ročnej abstinencie nemajú v súčasnosti na Slovensku dostupnú hradenú liečbu CHC. Pacienti vo veku 3-18 rokov nemajú v súčasnosti na Slovensku dostupnú hradenú liečbu CHC. <p>MeSH: peginterferon alfa-2a, Standard of Care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<ul style="list-style-type: none"> • Miera SVR12 - trvalá virologická odpoveď 12 týždňov po skončení terapie • Adherencia k terapii. • Miera reinfekcie - ročná pravdepodobnosť opätovnej infekcie po vyliečení
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

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. V etickej analýze (kapitola 7.1.) sme odpovedali na otázky z revidovaného sokratovského prístupu podľa Hofamna et al.

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 EASL a odporúčania WHO.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných domácich a zahraničných inštitúcií.
- 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 (NICE³).
- 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 (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií, odporúčaní a odborných informácií (PubMed, EASL⁴, WHO⁵, EMCDDA⁶).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

³ National Institute for Health and Care Excellence

⁴ European Association for the Study of the Liver

⁵ World Health Organisation

⁶ The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre klinické hodnotenie v populácii detí je brané hodnotenie od IQWiG. Pre populáciu drogovu závislých sme neidentifikovali relevantné hodnotenie zahraničnej HTA inštitúcie.

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

Pre účely etickej analýzy sme ako kontrolný zoznam využili revidovaný sokratovský prístup podľa Hofamna et al. [50]. Otázky F0011, F0104, F0007, F0012, H0012 z EUnetHTA Core Model 3.0 sme nahradili relevantnými otázkami z revidovaného sokratovského prístupu, ktorý je vytvorený zo 7 hlavných otázok a 33 pomocných otázok.

Analýzu sme vykonali podľa nasledovného postupu:

1. Spomedzi otázok sme identifikovali relevantné otázky pre naše hodnotenie.
2. Vykonali sme nesystematický prehľad literatúry cez portál PubMed, v zahraničných HTA agentúrach NICE a Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH), WHO a Európske monitorovacie centrum pre drogy a drogovú závislosť (z angl. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA)
3. Na základe identifikovanej literatúry, zistení v priebehu hodnotenia a vstupov odborníkov a patientskej organizácie sme vypracovali odpovede na otázky.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použitých päť druhov dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach, medzinárodné odporúčania nadnárodných inštitúcií a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (FT) a kontrolované tromi podľa jednotlivých kapitol (MP, DK, MS).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk a na kategorizačnom portáli dňa 18.10.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (19.10.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej Hepatologickej spoločnosti a Slovenskej spoločnosti infektológov. Tiež sme kontaktovali hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva pre hepatológiu a hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva pre infektológiu. Vzhľadom na to, že spomenutí odborníci a odborné spoločnosti neposkytli do 10 pracovných dní vstup do hodnotenia, oslovili sme 3.11.2022 zástupcov všetkých 20 odborných pracovísk, ktoré sú oprávnené v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia pre liek Eplclusa indikovať liečbu. Do hodnotenia sa zapojili štyria odborníci.

Patientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 7.10.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta a Šanca pre pečeň). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie Šanca pre pečeň.

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 hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich 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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)

Chronická hepatitída C (z angl. chronic hepatitis C, CHC) je zápalové ochorenie pečene, ktoré spôsobuje infekcia vírusom hepatitídy C (z angl. hepatitis C virus, HCV). Celkovo je známych 6 hlavných genotypov HCV, na Slovensku je najčastejšie zastúpený genotyp 1 a 3. Genotyp 3 je častejšie zastúpený v populácii mladých drogovovo závislých [14]. Ochorenie sa rozvinie u 55 – 85% pacientov s akútnou infekciou HCV [1]. Priebeh je prevažne asymptomatický, avšak pri neliečenom ochorení môže dochádzať k rozvoju cirhózy a hepatocelulárneho karcinómu (z angl. hepatocellular carcinoma, HCC). U oboch týchto ochorení je CHC najčastejšou príčinou ich rozvoja [2].

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Celosvetovo sa CHC vyskytuje u 58 miliónov ľudí s ročným prírastkom 1,5 mil. novo diagnostikovaných pacientov[1]. Na Slovensku sa uvádza prevalencia v bežnej populácii 0,2% [11].

Odhad DR pre počet liečených pacientov v jednotlivých rokoch je spojený s neistotou. S odhadom počtu pacientov sa stotožňujeme len v prípade liečby CHC u pacientov liečených na drogovú závislosť. V prípade zavedenia odporúčaného skríningu v rizikovej populácii PWID (pozri kapitolu 3.1.3.) odhadujeme celkový počet pacientov v rozsahu 1768 – 3187. Odhad je spojený s veľkou mierou neistoty.

Držiteľ registrácie (DR) požaduje rozšírenie súčasne platného indikačného obmedzenia (IO) lieku Eplclusa. V navrhovanej úprave žiada rozšíriť úhradu lieku pre tri nové skupiny pacientov:

1. Pacientov, ktorí boli v minulosti drogovovo závislí a súčasne nespĺňajú aktuálnu podmienku o aspoň ročnej abstinencii a pacientov, ktorí sú drogovovo závislí.
DR predpokladá 277 novo diagnostikovaných pacientov liečených v prvom roku a následne medziročný pokles vždy o 10 pacientov. Okrem toho predpokladá na základe svojho prieskumu ďalších 150 liečených pacientov v prvom roku a 90 pacientov v druhom roku, ktorí sú v súčasnosti diagnostikovaní s CHC, ale nespĺňajú aktuálnu podmienku aspoň ročnej abstinencie [3]. DR neuvádza podrobné údaje k vlastnému prieskumu, ani verejne dostupný zdroj údajov, tieto údaje preto považujeme za neisté. DR vychádza vo svojom odhade z dát za rok 2019, ktorý považuje za posledný neskreslený pandémiou COVID-19.

Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization, WHO) predpokladá celosvetovo 10 mil. HCV pozitívnych liečených injekčných užívateľov drog (z angl. persons who inject drugs - PWID)

s prevalenciou 67% medzi PWID [9]. Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI) uvádza 897 liečených PWID za rok 2019 [4]. Podľa Európskej správy o drogách za rok 2019 je 42% PWID na Slovensku sérologicky HCV pozitívnych [5], čo predstavuje 377 HCV pozitívnych medzi PWID. Rozdiel 100 pozitívnych udáva DR ako tých, ktorí spĺňajú súčasné IO na základe svojho prieskumu trhu. DR neuvádza podrobné údaje k vlastnému prieskumu, ani verejne dostupný zdroj údajov, tieto údaje preto považujeme za neisté.

NIHO odhad populácie:

Údaje z NCZI popisujú pacientov, ktorí boli liečení na drogovú závislosť. HCV pozitivita je pacientom zisťovaná na začiatku liečby [6], z čoho vyplýva že pozitivita HCV sa vyskytuje aj v populácii ešte neliečených pacientov pre drogovú závislosť. V roku 2019 sa znovu zaviedli odhady problémových užívateľov heroínu a metamfetamínu. Odhady pre výskyt takýchto užívateľov vo všeobecnosti je dôležitý pre plánovanie liečebných kapacít a iných podporných služieb. V roku 2019 sa pre problémy s heroínom liečilo 658 osôb. Odhad takýchto osôb s problémovým užívaním heroínu v celej populácii je v intervale od 3046 do 5525, teda 4,63 až 8,4 násobok liečených pacientov [7]. Injekční užívatelia heroínu tvoria najväčšiu skupinu spomedzi PWID. V roku 2019 sa liečilo 490 takýchto pacientov, čo predstavovalo 74,4 % všetkých užívateľov heroínu a 55% liečených PWID [4].

Použitím násobkov 4,63 a 8,4 a počtu liečených injekčných užívateľov drog 897 odhadujeme celú skupinu PWID na Slovensku na 4152 – 7532 drogovovo závislých. Po odčítaní liečených injekčných užívateľov drog odhadujeme 3255 – 6635 PWID neliečených na drogovú závislosť. Pri spomenutej prevalencii 42%, teda odhadujeme celkový počet prevalentných pacientov na 1744 – 3163. Tento odhad je spojený s veľkou mierou neistoty. Zároveň je potrebné uviesť, že injekčné užívanie drog má klesajúci trend, v čom súhlasíme s DR [4].

2. Deti vo veku 3 rokov a staršie. DR predpokladá 4-6 liečených detí ročne [3]. S týmto odhadom sa stotožňujeme.
3. Pacienti s genotypom HCV 2, ktorí sú vhodní na liečbu interferónom. V tejto skupine DR nepredpokladá žiadnych nových pacientov. Súhlasíme, nakoľko posledné dva roky neboli v SR podľa údajov NCZI interferónom liečení žiadni pacienti s diagnózou CHC[8].

Odborník B uviedol odhadovaný celkový počet pacientov na 3000 – 4000.

Odborník C uviedol odhadovaný celkový počet pacientov na niekoľko stovák.

Odborník D uviedol odhadovaný počet detských pacientov na 1-2 ročne.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

HCV sa prenáša krvnou cestou z pacienta na pacienta. V súčasnosti sú najrizikovejšou skupinou pacientov PWID. Celosvetovo je prevalencia HCV u PWID 67% [9]. Oveľa menej častý je transplacentárny prenos ochorenia z matky na dieťa. Vyskytuje sa u 4-8% matiek s HCV pozitivitou (pri koinfekcii vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (z angl. human immunodeficiency virus, HIV) je riziko 10.8 – 25%) [9].

Prenos infekcie je možný aj v rámci jednej domácnosti pri nedodržaní dostatočnej hygieny (spoločné zubné kefky, žiletky, holiace strojčeky) [10], pri hemodialýze a nedostatočnej sterilizácii opakovane používaných zdravotných pomôcok, nástrojov a zariadení [1, 11] a sexuálnym stykom (najmä muži s mužmi) [1]. Pred rokom 1992, keď bola zavedená kontrola krvi na transfúziu a orgánov na transplantáciu na prítomnosť HCV, boli rizikovou skupinou aj pacienti, ktorí podstúpili transplantáciu orgánu alebo transfúziu krvi [12].

Nadmerné pitie alkoholu, koinfekcia HIV alebo vírusom hepatitídy B (z angl. hepatitis B virus, HBV), obezita alebo imunodeficit zvyšujú riziko rozvoja cirhózy a HCC [9, 16].

Prírodný priebeh ochorenia (A0004)

Priebeh v akútnom štádiu ochorenia je vo veľkej väčšine prípadov asymptomatický. Symptomatický priebeh v akútnom štádiu je podobný pre všetky typy hepatitídy, objavujú sa nešpecifické príznaky a laboratórny nález zvýšenej aktivity transamináz. Pretrvávajúca zvýšená hladina transamináz viac ako 6 mesiacov svedčí o prechode do chronickej hepatitídy [13].

CHC je charakterizovaná asymptomatickým priebehom a u neliečených pacientov dochádza k postupnému rozvoju pečenej fibrózy, ktorá v priebehu rokov progreduje. Riziko rozvoja cirhózy je po 20 rokoch CHC 15-30%. Títo pacienti majú následne zvýšené riziko rozvoja HCC na 2-4% ročne [9]. Kompenzovaná (bez významných príznakov) cirhóza môže postupne progredovať a dochádza k jej klinickej manifestácii a dekompenzácii [14]. Komplikácie CHC sú vo viacerých štátoch sveta najčastejšou indikáciou pre transplantáciu pečene [15].

Okrem poškodenia pečene dochádza aj k extrahepatálnym prejavom HCV. Zvyšuje sa riziko kryoglobulinémie, glomerulonefritídy, tyroiditídy. Sjögrenovho syndrómu, inzulínovej rezistencie, diabetes melitus typu 2 a kožných porúch, ako je Porphyria cutanea tarda a Lichen planus. U osôb s chronickou infekciou HCV je aj väčšia pravdepodobnosť rozvoja kognitívnej dysfunkcie, únavy a depresie [9].

Miera 5-ročného prežívania pri kompenzovanej cirhóze je 91%, pri dekompenzovanej 50%. Pri HCC je miera 1-ročného prežívania 67% [16].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Po odznení príznakov akútnej infekcie, ak sa objavujú, (horúčka, únava, malátnosť, bolesti hlavy, výrazné nechutenstvo, nauzea a zvracanie, niekedy bolesti kĺbov, hnačka i kašeľ, svrbenie, ikterus (žltáčka) - tmavý moč, do žltá sfarbené sklery a koža, svetlá stolica) sa po 2 - 3 týždňoch pacienti cítia lepšie, ustupuje žltáčka [13].

Chronická fáza ochorenia je zväčša asymptomatická, prípadne sa objavujú nešpecifické príznaky ako únava, nechutenstvo, neurčité bolesti brucha alebo kĺbov [14].

Klinický obraz cirhózy charakterizuje klasifikácia podľa Child-Pugh skóre [9, 14] pre tri triedy:

A (5-6 bodov) bilirubín < 34 $\mu\text{mol/l}$, kompenzovaná cirhóza, zväčša bez prejavov

B (7-9 bodov) bilirubín 34 - 51 $\mu\text{mol/l}$, ascites, opuchy, poruchy zrážanlivosti krvi, atrofia svalstva

C (10-15 bodov) bilirubín > 51 $\mu\text{mol/l}$, trvalý ascites, krvácanie z pažerákových varixov, hematómy, slabosť, poruchy vedomia, hepatálna encefalopatia

Z epidemiologického pohľadu je záťažou CHC v skupine PWID vysoké riziko šírenia infekcie používaním kontaminovaných ihliel a striekačiek. To vedie nielen k vysokej prevalencii infekcie HCV v tejto skupine (celosvetovo až 67% PWID vykazuje sérologickú pozitivitu), ale aj k častým reinfekciám po vyliečení [17].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Pozitivita anti-HCV svedčí o imunitnej reakcii na infekciu HCV. Na jednoznačné posúdenie situácie je potrebné doplniť vyšetrenie HCV RNA. Pri negatívnej HCV RNA ide o imunitu po prekonaní ochorenia, pri pozitívnom náleze môže ísť o akútnu aj chronickú HC. Odlíšenie akútnej HC od chronickej je problematické [13]. Keďže spontánne vyliečenie infekcie nepresahuje 4-6 mesiacov, CHC môže byť potvrdená až po tomto období kontrolným odberom na anti-HCV aj HCV RNA [18].

Pacientska organizácia uviedla, že v diagnostike sa využíva sonografia/elastometria pečene.

Vzhľadom na prevažujúci asymptomatický priebeh je nutné na zachytenie infikovaných realizovať skrining [18].

Odporúčanie Európskej asociácie pre štúdium pečene (z angl. European Association for the Study of the Liver, EASL) [18]:

- Skriningové stratégie pre HCV infekciu majú byť definované podľa lokálnej epidemiológie, ideálne v rámci národného plánu
- Skrining má zahŕňať rizikové populácie, narodené deti a celú populáciu pri prevalencii viac ako 2%
- Skrining má byť založený na stanovení anti-HCV protilátok v sére. Ak sú protilátky pozitívne, má sa stanoviť HCV RNA.
- Skrining má byť spojený s prevenciou, starostlivosťou a liečbou.
- Testovanie PWID má prebiehať dobrovoľne a pravidelne, u HCV RNA negatívnych aspoň 1 krát ročne a po každej rizikovej aktivite.

Slovenské odporúčanie pre skrining CHC vychádza z Imunologického prehľadu v SR v roku 2018 realizovaného Úradom verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (ÚVZ SR). Skrining na vyhľadanie pozitívnych prípadov je potrebné zamerať cielene na rizikovú časť populácie, celopopulačný skrining nie je efektívny [19].

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Odporúčanie EASL [18]:

Cieľ liečby

- Cieľom liečby je vyliečenie infekcie s ohľadom na zabránenie rozvoja hepatálnych a extrahepatálnych komplikácií, odstránenie stigmaty a zabránenie ďalšieho šírenia infekcie.
- Koncovým ukazovateľom liečby je neprítomnosť HCV RNA preukázaná citlivým testom (spodný limit detekcie ≤ 15 IU/ml) v sére alebo plazme (trvalá virologická odpoveď, z angl. sustained virologic response, SVR) 12 týždňov po skončení liečby (SVR12) alebo 24 týždňov po skončení liečby (SVR24).
- V prípade nedostupnosti je možné citlivý test na HCV RNA nahradiť kvalitatívnym (spodná hranica detekcie $\leq 1,000$ IU/ml) alebo testom na jadrový antigén HCV – vyžaduje sa neprítomnosť v sére po 24 týždňoch od ukončenia liečby.
- U pacientov s pokročilou fibrózou alebo rozvinutou cirhózou je nevyhnutné ďalšie sledovanie aj po SVR z dôvodu pretrvávajúceho rizika HCC.

Zhodnotenie pred liečbou

- Pred zahájením liečby je potrebné u pacientov zhodnotiť závažnosť poškodenia pečene, funkciu obličiek a rozvoj extrahepatálnych manifestácií podľa symptómov.
- Pacientom má byť navrhnutá vakcinácia pre hepatitídu A a B, ak nie sú chránení.
- Genotyp HCV a podtyp pri genotype 1 má byť určený pre rozhodnutie o liečbe.
- Určenie genotypu HCV nie je potrebné pri liečbe novým, pangenotypovým režimom pre zjednodušenie dostupnosti liečby.

Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (z angl. directly acting antivirals, DAA) [Obrázok 1, Obrázok 2]

SOF/VEL – sofosbuvir/velpatasvir

GLE/PIB – glecaprevir/pibrentasvir

SOF/VEL/VOX – sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

SOF/LDV – sofosbuvir/ledipasvir

GZR/EBR – grazoprevir/elbasvir

OBV/PTV/r+DSV – ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir

Obrázok 1 Pacienti s monoinfekciou HCV alebo s koinfekciou HIV bez cirhózy, nikdy neliečení (Treatment naïve) alebo v minulosti liečení (Treatment experienced) peginterferónom alfa a ribavirínom alebo sofosbuvírom a ribavirínom alebo peginterferónom alfa, ribavirínom a sofosbuvírom

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

Zdroj: [18]

Obrázok 2 Pacienti s monoinfekciou HCV alebo s koinfekciou HIV s kompenzovanou cirhózou (trieda A podľa Child-Pugha), neliečení (Treatment naïve) alebo v minulosti liečení (Treatment experienced) peginterferónom alfa a ribavirínom alebo sofosbuvírom a ribavirínom alebo peginterferónom alfa, ribavirínom a sofosbuvírom

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

Zdroj: [18]

Vhodnosť pacientov na liečbu

- Súčasné užívanie induktorov cytochrómu P450 (napr. fenytoín, karbamazepín) je kontraindikované z dôvodu rizika významného zníženia koncentrácie DAA
- Liečebné režimy zahrňujúce NS3-4A proteázový inhibítor nemajú byť použité u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, triedy B a C podľa Child-Pugha
- Sofosbuvir má byť u pacientov so zníženou funkciou obličiek (odhad glomerulárnej filtrácie, z angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR<30 ml/min/1,73 m²) použitý len v prípade nedostupnosti inej vhodnej liečby.
- Pre liečbu majú byť zvažovaní všetci pacienti, ktorí doteraz neboli liečení alebo boli liečení a došlo k reinfekcii a aj tí, ktorí v predchádzajúcej liečbe nedosiahli SVR. Bez zdržania majú byť liečení pacienti so významnou fibrózou, cirhózou kompenzovanou alebo dekompenzovanou, s extrahepatálnymi manifestáciami, s opakovanou infekciou po transplantácii, s komorbiditami a pacienti z rizikových skupín vrátane PWID. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou triedy B a C podľa Child-Pugha určení na transplantáciu majú byť liečení až po transplantácii (s výnimkou čakania na transplantáciu nad 6 mesiacov).

- Vo všeobecnosti nie sú na liečbu vhodní pacienti s veľmi limitovanou očakávanou dĺžkou dožitia z dôvodu komorbidít nesúvisiacich s pečňou.
- Preferuje sa liečba DAA bez interferónu a bez ribavirínu, najmä dvojkombinácia pred trojkombináciou.

PWID

- PWID, aj tým vo väzení, by mala byť poskytnutá substitučná liečba závislosti na opioidoch (z angl. opioid substitution therapy, OST) a sterilné ihly a striekačky ako súčasť programu výmeny na zabránenie šírenia infekcie.
- Všetci PWID, ktorí sú infikovaní HCV sú indikovaní na liečbu DAA, aj tí ktorí užívali injekčné drogy v minulosti alebo nedávno, vrátane väzňov.
- Pred liečbou je potrebné pacientov vzdelávať a diskutovať s nimi o prenose HCV, rizikových faktoroch, liečbe, riziku reinfekcie a ako zabrániť infekcii tak, aby liečba bola úspešná.
- Pacienti na OST sú vhodní pre liečbu DAA bez zmeny dávkovania OST.
- Pacientov je potrebné sledovať aj po dosiahnutí SVR a mala by byť zabezpečená liečba prípadnej reinfekcie.

Slovenská republika nemá vypracovaný aktuálny štandardný postup pre diagnostiku a liečbu Chronickej hepatitídy C.

Odborník B uviedol, že štandardný postup je v štádiu prípravy. Odborník D uviedol, že aktuálne vypracované postupy sú zastarané. Odborníci B a C uviedli, že komunitou lekárov sú akceptované odporúčania EASL.

V zozname kategorizovaných liekov (ZKL) sú zaradené lieky určené na liečbu CHC len dospelých pacientov, liečba PWID je obmedzená podmienkou abstinencie [20].

DAA:

SOF/VEL, GLE/PIB, SOF/LDV, GZR/EBR, SOF

- Podmienkou hradenej liečby u drogovu závislých pacientov je nevyhnutný dôkaz aspoň 1 ročnej abstinencie doloženej nálezom psychiatra a výsledkami toxikologického vyšetrenia (počas liečby v trojmesačných intervaloch).

SOF/VEL/VOX

- Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu chronickej hepatitídy C (bez ohľadu na genotyp) u dospelých pacientov, ktorí majú ochorenie bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy, predtým liečených antivírusovým liekom s priamym účinkom, u ktorých nebola dosiahnutá trvalá virologická odpoveď, pričom táto liečba je odporúčaná v dĺžke trvania 12 týždňov.

Peginferferón alfa:

- Podmienkou hradenej liečby u drogovu závislých pacientov je preukázanie aspoň šesť mesiacov trvajúcej abstinencie doloženej psychiatrickým vyšetrením a potvrdenie o abstinencii v trojmesačných intervaloch.

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [3, 21]

Epclusa je liek obsahujúci liečivá sofosbuvir (SOF) a velpatasvir (VEL), ktoré patria medzi DAA. DR žiada o zmenu IO v liekovej forme filmom obalené tablety s obsahom 400 mg SOF a 100 mg VEL v každej tablete. Počet tabliet v jednom balení je 28.

Dávkovanie je 1 tableta denne perorálne s jedlom alebo bez jedla po dobu 12 týždňov u dospelých a u detí s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg. Dávkovanie je nezávislé od genotypu HCV.

Sofosbuvir je inhibítor RNA polymerázy NS5B vírusu HCV všetkých genotypov závislej od RNA, ktorá je nevyhnutná na replikáciu vírusu. Sofosbuvir je nukleotidový prodrug (prekurzor), ktorý podstupuje vnútrobunkový metabolizmus za vzniku farmakologicky aktívneho trifosfáturidínového analógu (GS-461203), ktorý sa môže inkorporovať do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a pôsobiť ako terminátor reťazca. GS-461203 (aktívny metabolit sofosbuviru) nie je inhibítorom polymeráz ľudskej DNA a RNA ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA.

Velpatasvir je inhibítor HCV cieľným na bielkovinu HCV NS5A, ktorá je nevyhnutná na replikáciu RNA aj zoskupovanie viriónov HCV. Štúdie in vitro selektívnej rezistencie a skríženej rezistencie naznačujú, že mechanizmus účinku velpatasviru je zacielený na NS5A.

Komparátory (B0001) [3, 22]

Standard of Care

Komparátor považujeme za relevantný.

DR uvádza ako komparátora pre rozšírenie IO „no treatment“, teda žiadnu liečbu. Rozhodnutie zdôvodňuje tým, že PWID, ktorí nepreukážu podmienku aspoň ročnej abstinencie nemajú v súčasnosti dostupnú hradenú liečbu CHC. Pacienti vo veku 3-18 rokov nemajú dostupnú hradenú liečbu CHC.

Peginterferón alfa

Komparátor nepovažujeme za relevantný z dôvodu nulového zastúpenia v liečbe, podrobnejšie vysvetlenie je v nasledujúcom texte.

DR uvádza ako druhého komparátora peginterferón alfa. Spomedzi liekov zaradených v ZKL a určených na liečbu CHC ako jediný obsahuje podmienku abstinencie u PWID nie 12, ale 6 mesiacov. DR argumentuje, že komparátora peginterferón alfa dopĺňa len na základe platného IO, ale v klinickej praxi sa nepoužíva. Ako dôvod uvádza, že sa má používať najmä v kombinácii s ribavirínom, ktorý už nie je zaradený do ZKL a ani nie je hrazený zdravotnými poisťovňami (ZP) nad rámec ZKL. S uvedeným sa stotožňujeme, podľa údajov z účtu poistenca NCZI bola uvedená kombinácia liekov pri diagnóze CHC naposledy hrazená ZP v roku 2018 [8].

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [21]

Eplclusa je liek na perorálne použitie. Pacientov treba poučiť, aby prehltli celú tabletu. Z dôvodu veľmi horkej chuti sa neodporúča filmom obalené tablety rozhrýzť ani rozdrviť. Tablety je možné užívať s jedlom alebo bez jedla. Liek nevyžaduje špeciálne podmienky skladovania a zaobchádzania. Liek užívajú pacienti samostatne v domácom prostredí.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [23]

Liek Eplclusa bol pre dospelých pacientov zaregistrovaný v Európskej únii dňa 6.7.2016 pod číslom EMEA/H/C/004210. Liek bol predmetom zrýchleného hodnotenia (lehota skrátená z 210 na 150 dní), nakoľko bol považovaný za liek vo veľkom záujme verejného zdravia. Nejedná sa o liek na ojedinelé ochorenie.

Dňa 25.6.2021 EMA odporučila rozšírenie registrácie pre deti vo veku od 6 rokov.

Dňa 11.11.2021 EMA odporučila rozšírenie registrácie pre deti vo veku od 3 rokov.

Eplclusa je indikovaná pacientom vo veku 3 roky a starším na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [3]

Predmetom tohto hodnotenia je zmena indikačného obmedzenia sprístupňujúca liečbu aktuálne a v minulosti drogovovo závislých pacientov, rozšírenie na detský vek v súlade s registrovanou terapeutickou indikáciou, umožnenie liečby pacientom s genotypom 2 bez ohľadu na ich vhodnosť na liečbu interferónom a návrh na zaradenie pracoviska pre liečbu detských pacientov (Detské infekčné oddelenie Detskej fakultnej nemocnice Košice).

Znenie navrhovaného IO (tučným písmom je označené požadované doplnenie a prečiarknutým požadované vynechanie):

Hrazená liečba je indikovaná na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) v dĺžke 12 týždňov **u detí vo veku troch rokov a starších** a dospelých:

- a) pacientov s genotypom 1, **2, 4, 5, 6** bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy
- ~~b) pacientov s genotypom 2 nevodných na liečbu interferónom bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy~~
- b) pacientov s genotypom 3 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy (okrem triedy C podľa Child-Pugha).

Hrazená liečba sa môže indikovať na týchto pracoviskách:

- a) infektologické pracoviská
 1. Klinika infektológie a geografickej medicíny Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava,
 2. Infekčná klinika Fakultnej nemocnice, Nitra,
 3. Klinika infektológie a cestovnej medicíny Univerzitnej nemocnice, Martin,
 4. Infekčné oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica,
 5. Infekčné oddelenie Všeobecnej nemocnice s poliklinikou n.o., Lučenec,
 6. Klinika infektológie a cestovnej medicíny Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice,
 7. Oddelenie infektológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou J.A. Reimana, Prešov,
 8. Infekčná klinika Fakultnej nemocnice Trnava,

9. Detské infekčné oddelenie Detskej fakultnej nemocnice Košice,

b) hepatologické a gastroenterologické pracoviská

1. Hepatologická ambulancia, 1. interná klinika SZU a Univerzitnej nemocnice, Bratislava – Kramáre,
2. Hepatologická ambulancia, 3. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava – Kramáre,
3. Hepatologická ambulancia, 5. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava – Ružinov,
4. Gastroenterologicko - hepatologické centrum THALION, Bratislava,
5. Hepatologická ambulancia, Interné oddelenie Fakultnej nemocnice, Trenčín,
6. Hepatologická ambulancia, Fakultná nemocnica, Nitra
7. Hepatologická ambulancia, Klinika vnútorného lekárstva II Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky,
8. Hepatologická ambulancia, Interná klinika Fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta, Banská Bystrica,
9. Hepatologická ambulancia, Interné oddelenie Nemocnica Poprad a.s., Poprad,
10. Hepatologická ambulancia, 1. interná klinika UNLP a Lekárskej fakulty UPJŠ, Košice,
11. Hepatologická ambulancia Polikliniky SZU/Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava

Podmienkou hradenej liečby u drogově závislých pacientov je nevyhnutný dôkaz aspoň 1 ročnej abstinencie doloženej nálezom psychiatra a výsledkami toxikologického vyšetrenia (počas liečby v trojmesačných intervaloch):

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: HEP, INF

Navrhované znenie IO pre monoterapiu liekom Eplclusa je v súlade s SPC, zúžené na pacientov bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy [21].

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [3, 20]

DR žiada o rozšírenie IO. Liek je momentálne zaradený v ZKL s kategóriou I – plne hradený ZP. Výška úhrady za jedno 28 tabletové balenie je 9126,38 €, čo je totožné s maximálnou cenou vo verejnej lekárni. DR nežiada o zmenu úhrady. Liek je podmienene zaradený do ZKL od 1.3.2020. Vo farmakoekonomickom rozbere lieku (FER) DR pracuje s úhradou platnou v deň podania žiadosti 31.8.2022 vo výške 9154,32 € za jedno 28 tabletové balenie.

Aktuálne znenie IO (tučným písmom sú označené časti, ktorých sa týka požadovaná zmena):

Hradená liečba je indikovaná na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) v dĺžke 12 týždňov u dospelých:

- a) pacientov s genotypom 1, 4, 5, 6 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy,
- b) pacientov s genotypom 2 **nevhodných na liečbu interferómom** bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy,
- c) pacientov s genotypom 3 bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy (okrem triedy C podľa Child-Pugha).

Hradená liečba sa môže indikovať na týchto pracoviskách:

- a) infektologické pracoviská
 1. Klinika infektológie a geografickej medicíny Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava,
 2. Infekčná klinika Fakultnej nemocnice, Nitra,
 3. Klinika infektológie a cestovnej medicíny Univerzitnej nemocnice, Martin,
 4. Infekčné oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica,
 5. Infekčné oddelenie Všeobecnej nemocnice s poliklinikou n.o., Lučenec,
 6. Klinika infektológie a cestovnej medicíny Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice,
 7. Oddelenie infektológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou J.A. Reimana, Prešov,
 8. Infekčná klinika Fakultnej nemocnice Trnava,

b) hepatologické a gastroenterologické pracoviská

1. Hepatologická ambulancia, 1. interná klinika SZU a Univerzitnej nemocnice, Bratislava – Kramáre,
2. Hepatologická ambulancia, 3. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava – Kramáre,
3. Hepatologická ambulancia, 5. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava – Ružinov,
4. Gastroenterologicko - hepatologické centrum THALION, Bratislava,
5. Hepatologická ambulancia, Interné oddelenie Fakultnej nemocnice, Trenčín,
6. Hepatologická ambulancia, Fakultná nemocnica, Nitra
7. Hepatologická ambulancia, Klinika vnútorného lekárstva II Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky,
8. Hepatologická ambulancia, Interná klinika Fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta, Banská Bystrica,
9. Hepatologická ambulancia, Interné oddelenie Nemocnica Poprad a.s., Poprad,
10. Hepatologická ambulancia, 1. interná klinika UNLP a Lekárskej fakulty UPJŠ, Košice,
11. Hepatologická ambulancia Polikliniky SZU/Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava

Podmienkou hradenej liečby u drogovovo závislých pacientov je nevyhnutný dôkaz aspoň 1 ročnej abstinencie doloženej nálezom psychiatra a výsledkami toxikologického vyšetrenia (počas liečby v trojmesačných intervaloch).

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: HEP, INF

Aktuálne znenie IO pre monoterapiu liekom Epclusa je v súlade so SPC. Je zúžené na dospelých pacientov bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy s podmienkou abstinencie a pri genotype HCV 2 na pacientov nevhodných na liečbu interferónom [21].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [3]

DR predpokladá prínos zmeny IO a možnosti poskytnutia liečby PWID a deťom najmä v zabránení rozvoju komplikácií CHC a zníženia prenosu ochorenia na ďalších pacientov. Tým sa má priblížiť dosiahnutie cieľa WHO, eliminovať infekciu HCV do roku 2030 ako globálnu hrozbu pre verejné zdravie [24].

Za prínos považuje dobrú adhérenciu PWID k terapii, ktorú dokladuje výsledkami z českej štúdie zastrešenej Inštitútom klinickej a experimentálnej medicíny (IKEM). Účinnosť lieku v skupine PWID dokladuje DR výsledkami štúdie ASTRAL 1-5, konkrétne post hoc analýzou pacientov, ktorí užívali OST. Okrem toho uvádza aj výsledky štúdie SIMPLIFY a MINMON na dokladovanie adhérencie k terapii u pacientov, ktorí nedávno injekčne užívali drogy.

Za ďalší prínos považuje DR stratégiu testuj a lieč. Ide o možnosť rýchleho zahájenia liečby u SOF/VEL nezávislej od určenia genotypu HCV, s ľahko zapamätateľným dávkovacím režimom.

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

Populácia PWID

Na základe údajov z nekontrolovanej klinickej štúdie je SIMPLIFY liečba CHC u dospelých nedávnych PWID fixnou kombináciou liečiv SOF/VEL (400 mg/100 mg) dosahuje účinnosť na úrovni 94% hodnotenú ako miera SVR12. Nižšia adherencia pacientov v populácii PWID významne neznižuje mieru SVR. Bezpečnosť lieku u dospelých PWID je porovnateľná ako u dospelých pacientov bez drogovej závislosti za posledný rok a nežiaduce účinky sa významne nelíšia od placebo. Miera reinfekcie u PWID pokračujúcich v injekčnom užívaní drog (3,7/100 osoborokov) je vyššia ako u tých, ktorí po liečbe injekčne drogy neužívali (1,5/100 osoborokov). Výsledky miery reinfekcie sú spojené s významnou neistotou. Adherencia k terapii a miera reinfekcie PWID neboli preukázané RCTs a sú predmetom ďalšieho klinického výskumu. Schopnosť dodržania liečebného režimu by mal posúdiť ošetrojúci lekár.

Populácia deti vo veku 3 rokov a staršie

Liečba CHC fixnou kombináciou liečiv SOF/VEL (400 mg/100 mg) je možná u detí s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg. Pravdepodobnosť a istota dosiahnutia SVR u detí sa na základe dát z nekontrolovanej klinickej štúdie zvyšuje so stúpajúcim vekom, pacienti vo veku ≥ 12 a < 18 rokov dosiahli mieru SVR12 95,1%, pacienti vo veku ≥ 6 a < 12 rokov dosiahli mieru SVR12 93,2 % a pacienti vo veku ≥ 3 a < 6 rokov dosiahli mieru SVR12 82,9 %. Bezpečnostný profil u detí je porovnateľný ako u dospelých pacientov s výnimkou detí vo veku ≥ 3 a < 6 rokov, kde sa veľmi často vyskytlo vracanie.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

Miera SVR12

Trvalá virologická odpoveď 12 týždňov po skončení terapie (z angl. Sustained Virological Response, SVR12) je definovaná ako nedetekovateľná HCV RNA (< 15 IU/ml) 12 týždňov po skončení terapie. Dosiahnutie SVR12

sa považuje za vyliečenie HCV infekcie [25]. V hodnotení používame mieru SVR12 – podiel pacientov, ktorí dosiahli SVR12 a celkového počtu pacientov [26].

Adherencia

Adherencia k terapii je miera, do akej sa správanie osoby zhoduje s lekáorskymi alebo zdravotnými radami [27].

Miera reinfekcie

Podiel pacientov s novou infekciou (reinfekciou) HCV po ukončení liečby [26].

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Populácia PWID

Neidentifikovali sme žiadne ukončené randomizované kontrolované štúdie (z angl. Randomised Control Trials, RCTs), ktoré by spĺňali kritéria definované v PICO pre populáciu drogovo závislých.

Spomedzi štúdií, o ktoré sa opiera vo FER pri argumentácii DR sme identifikovali jednu relevantnú štúdiu spĺňajúcu kritéria definované v PICO pre populáciu drogovo závislých – štúdia SIMPLIFY. Prehľad relevantných klinických štúdií pre populáciu drogovo závislých ukazuje *Tabuľka 2*.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií pre populáciu drogovo závislých

NCT	poznámka	Intervencia	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02336139	SIMPLIFY	SOF/VEL	103	11/2018

Zdroj: [26]

Popis klinickej štúdie SIMPLIFY [26, 28]

Základná charakteristika štúdie

- SIMPLIFY je medzinárodná, otvorená, jednoramenná, multicentrická štúdia fázy IV. Identifikátor štúdie na portáli ClinicalTrials.gov je NCT02336139.
- 103 účastníkov štúdie bolo zaradených do štúdie v období od marca 2016 do októbra 2016. Všetci účastníci boli nedávni PWID s chronickou infekciou HCV a dostávali SOL/VEL (400 mg/100 mg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov.
- Primárnym ukazovateľom štúdie bola miera SVR12.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

- Do štúdie mohli byť zaradení pacienti starší ako 18 rokov s chronickou infekciou HCV s hladinou HCV RNA v plazme ≥ 1000 IU/ml, bez ohľadu na genotyp HCV, ktorí majú kompenzované ochorenie pečene a nedávno (v posledných 6 mesiacoch) injekčne užíli drogu.
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s iným klinicky závažným ochorením, s dekompenzovaným ochorením pečene, po transplantácii orgánu, so zaznamenanou vážnou alergickou reakciou na liek, tehotné a dojčiacie ženy, s koinfekciou HBV a HIV, s definovaným zhoršením hladiny krvných parametrov a s klírens kreatinínu < 60 ml/min, liečení vybranými liekmi (interagujúce so SOF/VEL, imunosupresíva, antineoplastiká, imunomodulačná liečba, liečivá v klinickom skúšaní), v minulosti liečení sofosbuvírom alebo NS5A inhibítorom. Tiež nemohli byť zaradení pacienti s vážnym psychiatrickým ochorením a častým injekčným užívaním drog, ktoré by podľa zväzenia ošetrojúceho lekára mohlo kompromitovať bezpečnosť liečby.

Hlavné ukazovatele štúdie

- Primárnym ukazovateľom štúdie bola miera SVR definovaná ako pomer pacientov s HCV RNA < 12 IU/ml 12 týždňov po skončení terapie. Ak HCV RNA nebolo hodnotené po 12 týždňoch, pre výpočet miery SVR bol použitý výsledok najbližšieho dostupného hodnotenia HCV RNA.
- Hlavný sekundárny ukazovateľ štúdie bola adherencia k terapii definovaná ako pomer pacientov s adherenciou (so zhodnotením adherencie k liečbe aj prerušenia liečby). Meranie adherencie prebiehalo samohodnotením pacientov cez dotazníky a vyhodnotením času užitia, prípadne vynechania lieku

na základe údajov z elektronických blistrov, ktoré pacienti dostávali a vracali na týždennej báze za finančnú odplatu.

- Sekundárny ukazovateľ miera reinfekcie bol definovaný ako pomer pacientov s novou infekciou (kvantifikovateľná HCV RNA, odlišená od relapsu sekvenovaním) po ukončení liečby za čas. Pacientom bola odobratá krv na testovanie prítomnosti HCV RNA 12, 24, 60, 84 a 108 týždňov po ukončení terapie.

Opis populácie

- Mediánový vek účastníkov štúdie bol 48 rokov (IQR, 41-53), 29 (28%) bolo žien, 9 (9%) pacientov malo cirhózu. 36 (35%) malo genotyp HCV 1, 5 (5%) genotyp HCV 2, 60 (58%) genotyp HCV 3 and 2 (2%) genotyp HCV 4. Ani jeden z účastníkov nebol infikovaný HCV genotyp 5 a 6. Na začiatku 76 (74%) pacientov užívalo injekčne drogy posledný mesiac, 27 (26%) užívalo injekčne drogy jedenkrát za deň a častejšie za posledný mesiac a 61 (59%) dostávalo OST. Najčastejšie injekčne užívanou drogou bol heroín – 57 pacientov (55%), nasledoval metamfetamín – 31 pacientov (30%) a iné opioidy – 22 pacientov (21%). Užívanie drog zostalo stabilné počas liečby.

Čas analýzy dát

- Primárna analýza dát sa týkala miery SVR12 (24 týždňov po zaradení) a dát o adherencii (12 týždňov po zaradení, teda po ukončení terapie).
- Pacienti boli ďalej sledovaní každých 6 mesiacov pre účely zhodnotenia incidencie reinfekcie po dobu 108 týždňov od zaradenia. Údaje zo sekundárnej analýzy neboli ucelene publikované. Tieto dáta boli sumárne publikované spolu s dátami o reinfekcii zo štúdie D3FEAT (identifikátor ClinicalTrials.gov NCT02498015) [29].

Populácia detí vo veku 3 rokov a staršie

Neidentifikovali sme žiadne ukončené RCTs, ktoré by spĺňali kritéria definované v PICO pre populáciu detí vo veku 3 rokov a starších.

Identifikovali sme jednu relevantnú klinickú štúdiu, ktorá spĺňa kritéria definované v PICO pre populáciu detí vo veku 3 rokov a starších. Štúdia GS-US-342-1143 bola podkladom pre rozšírenie registrácie lieku Epclusa v Európskej únii [23] a aj hodnotenia nemeckej HTA agentúry (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) [30, 31]. Prehľad relevantných klinických štúdií pre populáciu detí vo veku 3 rokov a starších ukazuje *Tabuľka 3*.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií pre populáciu detí vo veku 3 rokov a staršie

NCT	poznámka	Intervencia	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03022981	GS-US-342-1143	SOF/VEL	216	02/2020

Zdroj: [32]

Popis klinickej štúdie GS-US-342-1143 [32]

Základná charakteristika štúdie

- GS-US-342-1143 je otvorená, jednoramenná, multicentrická štúdia fázy II. Identifikátor štúdie na portáli ClinicalTrials.gov je NCT03022981.
- Štúdia bola rozdelená do dvoch fáz. Cieľom prvej fázy (farmakokinetickej, 7 dní) bolo vyhodnotiť farmakokinetiku a potvrdiť dávku SOF/VEL a cieľom druhej fázy (liečebnej, 12 týždňov) bolo vyhodnotiť bezpečnosť a znášanlivosť SOF/VEL počas 12 týždňov.
- Primárnym ukazovateľom liečebnej fázy štúdie bolo percento účastníkov štúdie, ktorí prerušili liečbu v dôsledku akéhokoľvek nežiadúceho účinku.
- Jedným zo sekundárnych ukazovateľov bola miera SVR12 definovaná ako podiel pacientov s HCV RNA < 15 IU/ml 12 týždňov po skončení terapie.
- Do štúdie mohli byť zaradené deti vo veku 3 rokov a staršie s chronickou HCV infekciou bez ohľadu na genotyp HCV, bez klinicky relevantnej závislosti na drogách a alkohole v rámci 12 mesiacov v súlade s podrobnými kritériami definovanými v protokole štúdie.
- Účastníci štúdie boli rozdelení do troch skupín podľa veku:
 - 102 účastníkov vo veku ≥ 12 a < 18 rokov dostávalo SOF/VEL vo forme filmom obalených tabliet bežnej alebo menšej veľkosti (400 mg/100 mg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov
 - 73 účastníkov vo veku ≥ 6 a < 12 rokov dostávalo SOF/VEL vo forme orálneho granulótu (200 mg/50 mg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov

- 41 účastníkov vo veku ≥ 12 a < 18 rokov dostávalo SOF/VEL vo forme orálneho granulátu (200 mg/50 mg dostávali účastníci s telesnou hmotnosťou ≥ 17 kg a 150 mg/37,5 mg dostávali účastníci s telesnou hmotnosťou < 17 kg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov

4.2.3. Výsledky

Populácia PWID

Primárna analýza štúdie SIMPLIFY

Primárna analýza dát bola vykonaná na populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) [28].

Miera SVR12 [28]

Miera SVR12 pre ITT bol 94% (95% CI, 88%-98%).

- Miera SVR pri pacientoch s injekčným užívaním drog za posledný mesiac (n=76) a bez injekčného užívania drog za posledný mesiac (n=27) bol 95% resp. 93%, p=0.684.
- Miera SVR pri pacientoch, ktorí injekčne užívali drogy jedenkrát za deň a častejšie za posledný mesiac (n=27) a pri tých, ktorí injekčne užívali drogy menej často ako jedenkrát za deň za posledný mesiac (n=49) bol 94% resp. 96%, p=0.584.
- Miera SVR pri pacientoch, ktorí pokračovali v injekčnom užívaní drog počas terapie (n=83) a pri tých, ktorí nepokračovali v injekčnom užívaní drog počas terapie (n=18) bol 96% resp. 94%, p=0.704.
- Miera SVR pri pacientoch s adhérenciou $\geq 90\%$ (n=68) a pri pacientoch s adhérenciou $< 90\%$ (n=29) bol 96% resp. 91%, p=0.371.

Adherencia [28]

Zo všetkých zaradených účastníkov štúdie 100 (97%) dokončilo 12 týždňov terapie, 2 pacienti sa stratili zo sledovania a 1 pacient zomrel na predávkovanie.

Celkový medián adhérencie bol 94% (IQR, 88%-98%). U 68 pacientov bola zaznamenaná adhérenca $\geq 90\%$ (66%). 29 pacientov predžilo liečbu z dôvodu vynechania dávky. Medián dĺžky prerušenia liečby bol 1 deň, jeden pacient vynechal dlhšie ako 2 dni. 3 pacienti neboli vyhodnotení (1 z dôvodu reinfekcie a 2 sa stratili zo sledovania po ukončení terapie).

Záverečná analýza štúdie SIMPLIFY

Samostatné výsledky pre štúdiu SIMPLIFY pre ukazovateľ pomer reinfekcie neboli pre NIHO dostupné.

Do hodnotenia sme zahrnuli publikované sumárne výsledky, ako je uvedené v časti 4.2.2. Analýza bola vykonaná na pacientoch, ktorí ukončili liečbu a mali v čase jej ukončenia nedetekovateľnú HCV RNA a zúčastnili sa sledovania po ukončení liečby (n=177/190). Celkový čas sledovania bol 254 osoborokov (0,2 – 2,8 roka; medián 1,8). Vývoj počtu sledovaných účastníkov ukazuje *Tabuľka 4*.

Tabuľka 4: Počet sledovaných účastníkov štúdií SIMPLIFY a D3FEAT v čase

	počet účastníkov
zaradení do štúdií	190
ukončili liečbu bez prítomnosti HCV RNA v krvi	182
zúčastnili sa sledovania po ukončení liečby	177
v sledovaní rok po ukončení liečby	125
v sledovaní 2 roky po ukončení liečby	106

Zdroj: [29]

Miera reinfekcie

Celkový počet pacientov s detekovateľnou HCV RNA bol 11, z toho tvorila reinfekcia n = 8 a relaps n = 3. Celková miera reinfekcie bola 3,1/100 osoborokov (95% CI = 1,6 – 6,3). Mieru reinfekcie za rôzne podskupiny ukazuje *Tabuľka 5*.

Tabuľka 5: Pomer reinfekcie u sledovaných účastníkov štúdií SIMPLIFY a D3FEAT

Skupina	dĺžka sledovania v osoborokoch	miera reinfekcie/ 100 osoborokov (95% CI)
bez injekčného užitia drogy po liečbe	66	1,5 (0,2 – 10,7)
injekčné užitie drogy po liečbe	188	3,7 (1,8 – 7,8)
injekčné užitie drogy po liečbe a zdieľanie ihliel	17	17,9 (5,8 – 55,6)
injekčné užitie drogy po liečbe a bez zdieľania ihliel	166	2,4 (0,9 – 6,4)

Zdroj: [29]

Populácia deti vo veku 3 rokov a staršie [32]

Výsledky účinnosti liečby pre sekundárny ukazovateľ miera SVR12 boli hodnotené v populácii ITT. Výsledky pre jednotlivé skupiny pacientov popísané v podkapitole 4.2.2. sumarizuje Tabuľka 6.

Tabuľka 6: Výsledky štúdie GS-US-342-1143 pre sekundárny ukazovateľ miera SVR12

Skupina	≥12 a <18 rokov	≥6 a <12 rokov	≥3 a <6 rokov
miera SVR 12 (%)	95,1 (95% CI 88,9 – 98,4)	93,2 (95% CI 84,7 – 97,7)	82,9 (95% CI 67,9 – 92,8)

Zdroj: [32]

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

Populácia PWID

Bezpečnosť SOF/VEL pre populáciu PWID s CHC bola hodnotená na základe klinickej štúdie SIMPLIFY, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Nežiadúce účinky boli hodnotené v populácii ITT od začiatku liečby do 28 dní od užitia poslednej dávky liečby SOF/VEL [28].

Pre porovnanie výsledkov bezpečnosti SOF/VEL štúdie SIMPLIFY s placebom sme zahrnuli výsledky klinickej štúdie ASTRAL-1. Nežiadúce účinky boli hodnotené v populácii pacientov, ktorí začali liečbu od začiatku liečby do 28 dní od užitia poslednej dávky liečby SOF/VEL [33].

Popis klinickej štúdie ASTRAL-1 [33]

Základná charakteristika štúdie

- ASTRAL-1 je multicentrická, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III. Identifikátor štúdie na portáli ClinicalTrials.gov je NCT02201940.
- Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinnosť, bezpečnosť a tolerovateľnosť fixnej kombinácie SOL/VEL u pacientov s chronickou infekciou HCV, genotyp 1,2,4,5,6.
- 741 účastníkov štúdie s chronickou HCV infekciou, genotyp HCV 1,2,4,5,6, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou bolo zaradených do štúdie v období od júla 2016 do decembra 2016. 706 účastníkov s genotypom 1,2,4,6, bolo náhodne rozdelených v pomere 5:1 medzi rameno so SOF/VEL (400

mg/100 mg) jedenkrát denne 12 týždňov a rameno s placebom jeden krát denne 12 týždňov, 35 účastníkov s genotypom HCV 5 bolo priradených do ramena so SOF/VEL. Jeden pacient sa stratil zo sledovania pred podaním liečby a nebol zahrnutý do hodnotenia účinnosti a bezpečnosti.

- Pacienti s klinicky relevantnou závislosťou na drogách a alkohole v rámci 12 mesiacov nemohli byť zaradení do štúdie.
- Primárnym ukazovateľom štúdie bola miera SVR12.

Populácia detí vo veku 3 rokov a staršie [32]

Bezpečnosť SOF/VEL pre populáciu detí vo veku 3 rokov a starších s CHC bola hodnotená na základe klinickej štúdie GS-US-342-1143, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Percento pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku akéhokoľvek nežiaduceho účinku a nežiadúce účinky boli hodnotené v populácii ITT od podania prvej dávky do 30 dní po ukončení liečby.

4.3.3. Výsledky bezpečnosti

Populácia PWID [28]

Zo všetkých 103 účastníkov štúdie SIMPLIFY nahlásilo aspoň jeden nežiadúci účinok 78 (76%) účastníkov. U 47 (46%) boli označené ako spojené s liečbou. Prehľad nežiadúcich účinkov ukazuje *Tabuľka 7*. Závažných nežiadúcich účinkov bolo evidovaných 7, z toho ani jeden nesúvisel s liečbou.

Boli zaznamenané 4 úmrtia (výskyt mortality 6,7 prípadu na 100 osoborokov [95% CI 1,8-16,2]), jedno počas liečby a 3 po ukončení liečby, všetky v dôsledku predávkovania nelegálnymi drogami.

Bolo zaznamenané 1 predčasné ukončenie liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov.

Tabuľka 7: Prehľad nežiadúcich účinkov v štúdii SIMPLIFY

nežiadúci účinok	výskyt n (%)
Akékoľvek nežiaduce účinky	
- stupeň 1-2	78 (76)
- stupeň 3	6 (6)
- stupeň 4	1 (1)
Nežiadúce účinky spojené s liečbou	
- stupeň 1-2	47 (46)
- stupeň 3	1 (1)
- stupeň 4	0 (0)
závažné nežiadúce účinky	7 (7)
závažné nežiadúce účinky súvisiace s liečbou	0 (0)
Únava	23 (22)
bolesť hlavy	19 (18)
Nevoľnosť	14 (14)
Nespavosť	9 (9)
Artralgia	6 (6)
Závrat	5 (5)
Nasofaryngitída	5 (5)
bolesť chrbta	4 (4)
Hnačka	4 (4)
Vracanie	4 (4)

Zdroj: [28]

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [28, 33]

Neidentifikovali sme žiadnu štúdiu s relevantným komparátorom pre populáciu PWID.

Porovnanie výskytu nežiaducich účinkov u dospelých pacientov so SOF/VEL v štúdiu SIMPLIFY a dospelých pacientov so SOF/VEL a placebo v štúdiu ASTRAL-1 ukazuje *Tabuľka 8*. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov a ich zastúpenie v uvedených troch skupinách bolo porovnateľné.

Tabuľka 8: Porovnanie nežiaducich účinkov v štúdiu SIMPLIFY a ASTRAL – 1

nežiadúci účinok	SIMPLIFY SOF/VEL n=101 výskyt n (%)	ASTRAL-1 placebo n=116 výskyt n (%)	ASTRAL-1 SOF/VEL n=624 výskyt n (%)
akékoľvek nežiaduce účinky	78 (76)	89 (77)	485 (78)
závažné nežiaduce účinky	7 (7)	0	15(2)
závažné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou	0 (0)	N/A	N/A
únava	23 (22)	23 (20)	126 (20)
bolesť hlavy	19 (18)	33 (28)	182 (29)
nevoľnosť	14 (14)	13 (11)	75 (12)
nespavosť	9 (9)	11 (9)	50 (8)
artralgia	6 (6)	9 (8)	40 (6)
závrät	5 (5)	N/A	N/A
nasofaryngitída	5 (5)	12 (10)	79 (13)
bolesť chrbta	4 (4)	11 (9)	29 (5)
hnačka	4 (4)	8 (7)	48 (8)
vracanie	4 (4)	N/A	N/A
asténia	N/A	9 (8)	41 (7)
kašeľ	N/A	4 (3)	39 (6)
bolesť svalov	N/A	6 (5)	25 (4)

Zdroj: [28, 33]

Populácia deti vo veku 3 rokov a staršie [32]

Percento pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku akéhokoľvek nežiadúceho účinku za jednotlivé skupiny pacientov zobrazuje *Tabuľka 9*.

Tabuľka 9: Výsledky štúdie GS-US-342-1143 pre primárny ukazovateľ percento pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku akéhokoľvek nežiadúceho účinku

Skupina	≥12 a <18 rokov	≥6 a <12 rokov	≥3 a <6 rokov
prerušili liečbu (%)	0,0	2,7	2,4

Zdroj: [32]

V skupine ≥3 a <6 rokov sa nevyskytli žiadne úmrtia ani závažné nežiaduce účinky.

V skupine ≥6 a <12 rokov sa nevyskytli žiadne úmrtia, závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u dvoch účastníkov (2,74 %; zápcha n=1; sluchové halucinácie n=1).

V skupine ≥12 a <18 rokov sa nevyskytli žiadne úmrtia, závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u dvoch účastníkov (1,96 %; bipolárna porucha n=1; samovražedné myšlienky n=2; pokus o samovraždu n=1).

Uvedené závažné nežiaduce účinky boli vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou [34].

Výskyt ostatných nežiaducich účinkov za jednotlivé skupiny pacientov štúdie GS-US-342-1143 sumarizuje *Tabuľka 10*.

Tabuľka 10: Výskyt ostatných nežiadúcich účinkov v štúdiu GS-US-342-1143

nežiadúci účinok	≥12 a <18 rokov n (%)	≥6 a <12 rokov n (%)	≥3 a <6 rokov n (%)
akékoľvek nežiaduce účinky	65 (63,73)	53 (72,6)	26 (63,41)
bolesť brucha	6 (5,88)	9 (12,33)	2 (4,88)
bolesť v hornej časti brucha	10 (9,8)	3 (4,11)	2 (4,88)
hnačka	7 (6,86)	6 (8,22)	6 (12,2)
nevoľnosť	17 (16,67)	5 (6,85)	0 (0)
vracanie	9 (8,82)	12 (16,44)	11 (26,83)
únavu	22 (21,57)	9 (12,33)	5 (12,22)
horúčka	10 (9,8)	8 (10,96)	6 (14,63)
nasofaryngitída	6 (5,88)	7 (9,59)	1 (2,44)
infekcia horných dýchacích ciest	3 (2,94)	7 (9,59)	2 (4,88)
problém s užívaním	0 (0)	2 (2,74)	4 (9,76)
znížená chuť do jedla	1 (0,98)	2 (2,74)	3 (7,32)
artralgia	1 (0,98)	4 (5,48)	0 (0)
závrät	9 (8,82)	2 (2,74)	1 (2,44)
bolesť hlavy	30 (29,41)	11 (15,07)	2 (4,88)
kašeľ	10 (9,8)	11 (15,07)	6 (14,63)
krvácanie z nosa	3 (2,94)	6 (8,22)	2 (4,88)
upchatý nos	6 (5,88)	4 (5,48)	5 (12,2)
orofaryngeálna bolesť	9 (8,82)	2 (2,74)	0 (0)
silný výtok z nosu	4 (3,92)	4 (5,48)	6 (14,63)
vyrážka	0 (0)	7 (9,59)	1 (2,44)

Zdroj: [32]

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Neidentifikovali sme žiadnu štúdiu s relevantným komparátorom pre populáciu detí vo veku 3 rokov a starších.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [21]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie lieku bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Liek vo forme filmom obalených tabliet je určený na perorálnu aplikáciu, pacienti ho užívajú samostatne v domácom prostredí.

U detí môže nastať problém s prehĺtaním tabliet, pričom tablety nie je možné deliť a drviť. Z tohto dôvodu je možné liek podávať vo forme orálneho granulátu, ktorý je registrovaný avšak na Slovensku nie je pre pacientov hrađený zdravotnou poisťovňou.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Populácia PWID

Liečba CHC u dospelých PWID fixnou kombináciou liečiv SOF/VEL (400 mg/100 mg) dosahuje účinnosť na úrovni 94% hodnotenú ako miera SVR12. Celkový medián adhérencie bol 94% (IQR, 88%-98%). Nižšia adhérencia pacientov v populácii PWID významne neznižuje mieru SVR. Bezpečnosť SOF/VEL u dospelých PWID je porovnateľná ako u dospelých pacientov bez drogovej závislosti za posledný rok a nežiaduce účinky sa významne nelíšia od placebo. Miera reinfekcie u PWID pokračujúcich v injekčnom užívaní drog (3,7/100 osoborokov) je vyššia ako u tých, ktorí po liečbe injekčne drogy neužívali (1,5/100 osoborokov). Výsledky miery reinfekcie sú spojené s významnou neistotou, nakoľko až 40% účastníkov nezostalo v sledovaní.

Populácia detí vo veku 3 rokov a staršie

Pravdepodobnosť a istota dosiahnutia SVR u detí sa zvyšuje so stúpajúcim vekom – v dvoch skupinách starších detských pacientov bol CI 95 % významne užší ako v skupine detí vo veku ≥ 3 a < 6 rokov. Celkový výskyt akýchkoľvek nežiadúcich účinkov u detí je porovnateľný ako u dospelých pacientov. Najčastejším nežiaducim účinkom u detí vo veku ≥ 3 a < 6 rokov bolo vracanie (26,83 %). Vracanie bolo najčastejším nežiaducim účinkom aj u detí vo veku ≥ 6 a < 12 rokov (16,44 %). Najčastejšími nežiadúcimi účinkami u tínedžerov vo veku ≥ 12 a < 18 rokov bola bolesť hlavy (29,41 %), únava (21,57 %) a nevoľnosť (16,67 %).

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia SIMPLIFY [28]

Dizajn štúdie bol jednoramenný, bez kontrolnej skupiny a teda účastníci neboli randomizovaní. Vzhľadom na charakter ukazovateľa účinnosti miera SVR to však nie je zásadnou prekážkou. Pre ukazovateľa adhérenca k terapii a miera reinfekcie je dizajn jednoramenná nerandomizovaná štúdia podľa nášho názoru nedostatočný, chyba kontrolná skupina pacientov bez nedávneho injekčného použitia, na základe ktorej by bolo možné jednoznačne posúdiť adhérenciu a mieru reinfekcie u PWID.

Riziko bias pre hodnotenie adhérenca je, že pacienti boli motivovaní finančnou odmenou za vrátenie elektronických blistrov a za vyplnenie sebahodnotiacich dotazníkov.

Miera reinfekcie je počítaná sumárne za účastníkov štúdie SIMPLIFY aj D3FEAT. Dizajn oboch štúdií sa dá považovať za podobný, avšak účastníci štúdie D3FEAT boli liečení iným DAA režimom, mohli byť infikovaní výlučne HCV genotyp 1, nezúčastnili sa len nedávni PWID, ale aj pacienti s OST [35] a publikované výsledky neboli v úplnej zhode s PICO, preto sú výsledky tohto ukazovateľa spojené s veľkou mierou neistoty.

Klinická štúdia GS-US-342-1143

Dizajn štúdie bol bez kontrolnej skupiny a teda účastníci neboli randomizovaní. Stotožňujeme sa s názorom IQWiG, že vzhľadom na charakter ukazovateľa účinnosti miera SVR a nepravdepodobnosť spontánnej eliminácie vírusu, môže byť vyvodенý z výsledkov štúdie záver o účinnosti SOF/VEL [36]. Primárnym cieľom štúdie nebolo preukázanie účinnosti, miera SVR nebola primárnym ukazovateľom štúdie, ale iba sekundárnym. Vzhľadom na charakter ukazovateľa miera SVR však výsledky z pohľadu účinnosti akceptujeme. Výsledky miery SVR akceptovala vo svojom hodnotení aj Európska lieková agentúra (z angl. European Medicine Agency, EMA) [34, 37].

IQWiG hodnotil samostatne populáciu detí vo veku 3 - < 6 rokov. Vo svojom hodnotení poukázal na vysoký podiel účastníkov ($n=7/41$, 17%), ktorí sa stratili zo sledovania a nebola pre nich stanovená SVR. Z tohto dôvodu nepovažoval dáta za dostatočne vhodné na posúdenie dodatočného prínosu SOF/VEL [38]. Súčasne treba poznamenať, že v hodnotení IQWiG boli komparátory, ktorí nie sú súčasťou hodnotenia NIHO pre populáciu detí vo veku 3 rokov a starších.

EMA hodnotila bezpečnosť SOF/VEL u detí ako akceptovateľnú a nežiadúce účinky v súlade s ich výskytom v klinických štúdiách u dospelých pacientov liečených SOF/VEL. Výskyt vracania u detí vo veku 3 - < 6 rokov hodnotila ako pravdepodobne súvisiaci s liečbou a bol pridaný do SPC. EMA vo svojom hodnotení bezpečnosti zároveň uvádza ako potrebné pri hlásení nežiadúcich účinkov venovať samostatnú podkapitolu populácii detí [34, 37].

Externá validita

Populácia PWID

Klinická štúdia SIMPLIFY [28]

Identifikovali sme zásadný rozdiel v dispenzácii lieku v štúdiu a v reálnej klinickej praxi. Účastníci štúdie dostávali liečbu v týždennej frekvencii vo forme elektronických blistrov, ktoré pri najbližšom vyzdvihnutí liečby vrátili za finančnú odmenu. Uvedený postup nie je v súlade s bežnou terapeutickou praxou, nakoľko liek Eplusa je dostupný v balení fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou s polypropylénovým detským bezpečnostným

uzáverom obsahujúca 28 filmom obalených tabliet s polyesterovou vatou [21]. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s vážnym psychiatrickým ochorením a častým injekčným užívaním drog, ktoré by podľa zváženého ošetrojúceho lekára mohlo kompromitovať bezpečnosť liečby. Ostatné inkluzívne a exkluzívne kritériá štúdie sú v súlade s kritériami PICO.

Iné štúdie predložené DR

DR predložil vo FER výsledky zo štúdie realizovanej na IKEM. Jedná sa o retrospektívnu analýzu dát z praxe (z angl. real world evidence, RWE). Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinnosť liečby CHC u PWID a zhodnotenie faktorov určujúcich adhérenciu k terapii. Pacienti boli rozdelení na dve skupiny, PWID (s históriou injekčného užívania drog, n=101) a kontrolná skupina (bez histórie injekčného užívania drog, n=177). Výsledky štúdie sme do hodnotenia nezahrnuli, z dôvodu retrospektívneho dizajnu štúdie a nakoľko iba 18,8 % pacientov štúdie zo skupiny PWID užívalo injekčnú drogu v období za posledný rok a iba 17,8 % pacientov štúdie zo skupiny PWID užívalo SOF/VEL [39].

Post hoc analýzu štúdií ASTRAL 1-3 zahrňujúcu účastníkov s OST sme do hodnotenia nezahrnuli, nakoľko ľudia s klinicky relevantným užitím nelegálnych drog v rámci 12 mesiacov boli vylúčení z účasti na analyzovaných štúdiách [40].

Do hodnotenia sme nezahrnuli ani výsledky štúdie MINMON s identifikátorom na portáli ClinicalTrials.gov NTC03512210. Do štúdie bolo zaradených 399 účastníkov. Podmienka nedávneho užívania drog nebola súčasťou inkluzívnych kritérií. Z dostupných údajov o štúdiu nie je zjavné, ako dávno užívali účastníci drogy. Známe je len to, že bez ohľadu na cestu podania užívalo nejakú látku 56 (14 %) účastníkov v čase štúdie a 170 (42,6 %) v nejakom čase pred začiatkom štúdie a 171 (42,9 %) neužívalo drogy nikdy; pričom analýza pre získanie výsledkov bola vykonaná na populácii ITT [41].

Štúdiu fázy 3 s minimálnym monitorovaním v Indii sme do hodnotenia nezahrnuli, nakoľko sa nezameriavala na populáciu PWID a z dostupných údajov o štúdiu nie je zjavné či a ako dávno užívali účastníci drogy [42].

RWE dokladujúce prínos stratégie „testuj a lieč“ sme do hodnotenia nezaradili, nakoľko SVR12 bolo dostupné len u 254 (75%) z 340 zaradených pacientov [43] a NIHO nemal k dispozícii dostatočné údaje o dizajne štúdie.

Populácia detí vo veku 3 rokov a staršie

Účastníci štúdie GS-US-342-1143 boli rozdelení do troch skupín podľa veku. V jednotlivých skupinách v závislosti od veku a hmotnosti užívali SOF/VEL vo forme filmom obalených tabliet bežnej alebo menšej veľkosti (400 mg/100 mg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov alebo vo forme orálneho granulátu (200 mg/50 mg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov alebo vo forme orálneho granulátu (150 mg/37,5 mg) jedenkrát denne perorálne po dobu 12 týždňov. Na Slovensku sú registrované aj uvedené granulátové liekové formy, avšak predmetom tohto hodnotenia je výlučne SOF/VEL vo forme filmom obalených tabliet (400 mg/100 mg). Z tohto dôvodu je potrebné dodržiavať obmedzenie hmotnosti na ≥ 30 kg.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Pre účely hodnotenia adhérencie k terapii a reinfekcie HCV sme identifikovali jednu relevantnú prebiehajúcu štúdiu s názvom HERO spĺňajúcu kritéria definované v PICO pre populáciu drogovovo závislých. Štúdia HERO je prebiehajúca otvorená RCT. Identifikátor štúdie na portáli ClinicalTrials.gov je NCT02824640. Štúdia porovnáva dva modely liečby CHC u PWID. Jedným je „priamo pozorovaná liečba“ (z angl. directly observed treatment, DOT) a druhým je využitie verejných zdravotníckych pracovníkov, ktorí pacientom ponúkajú podporu a vzdelávanie (z angl. patient navigators, PN). Účastníci sú liečení SOF/VEL 12 týždňov a sú náhodne rozdelení medzi dve ramená štúdie (DOT a PN). Hlavným cieľom štúdie je zistiť, ktorý model (DOT alebo PN) produkuje lepšie výsledky, a ktorý je preferovaný pacientmi. Primárnym ukazovateľom štúdie je SVR12 [44].

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

Došlo ku zmene PICO v porovnaní s projektovým protokolom. Peginterferón alfa nepovažujeme za relevantný komparátor. V časti ukazovatele klinickej účinnosti bol pridaný ukazovateľ miera reinfekcie a ukazovateľ SVR12 bol zmenený na miera SVR12 a v časti ukazovatele bezpečnosti bol pridaný ukazovateľ frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: závažné nežiadúce účinky.

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

Populácia PWID

Kombinácia SOF/VEL preukázala klinický prínos pre pacientov v hodnotenej populácii v závislosti od genotypu HCV na úrovni **1,18 - 1,42 QALY**.

Kombinácia SOF/VEL je v hodnotenej populácii nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. a dosahuje ICUR v závislosti od genotypu HCV vo výške **12 916 – 19 781 eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je **54 127,60 eur**.

DR predložil návrh dohody o zdieľaní rizika, ktorá pomáha znížiť riziká prítomné v modeli. Neistotu nesplnenia podmienok nákladovej efektívnosti považujeme za miernu s ohľadom na výsledný ICUR výrazne pod prahovou hodnotou a s ohľadom na návrh dohody.

Populácia deti vo veku 3 rokov a staršie

Hodnotenie nákladovej efektívnosti fixnej kombinácie liečiv SOF/VEL pre populáciu deti vo veku 3 rokov a staršie v súlade s § 20 ods. 5 písm. a) zákona 363/2011 Z.z. nebolo vykonané.

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

Populácia PWID

Hodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Eplusa pre populáciu PWID prebehlo v skrátenej forme. Hodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Eplusa založené na totožnej štruktúre farmakoekonomického modelu pre populáciu dospelých pacientov s CHC prebehlo v rámci konania č. 15099 [45]. Z uvedeného dôvodu sme v rámci hodnotenia akceptovali štruktúru a základné nastavenia modelu a venovali sme sa len hodnoteniu špecifických charakteristík pre populáciu PWID. Vzhľadom na 14 rôznych hodnôt ICUR pre jednotlivé subpopulácie, neuvádzame zmenu ICUR pre všetky zmeny nastavení jednotlivito, ale len sumárne ako výsledok po zapracovaní všetkých zmien nastavení modelu v kapitole 5.3.3.

Populácia deti vo veku 3 rokov a staršie

Hodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Eplusa pre populáciu deti vo veku 3 rokov a staršie v súlade s § 20 ods. 5 písm. a) zákona 363/2011 Z.z. nebolo vykonané [46].

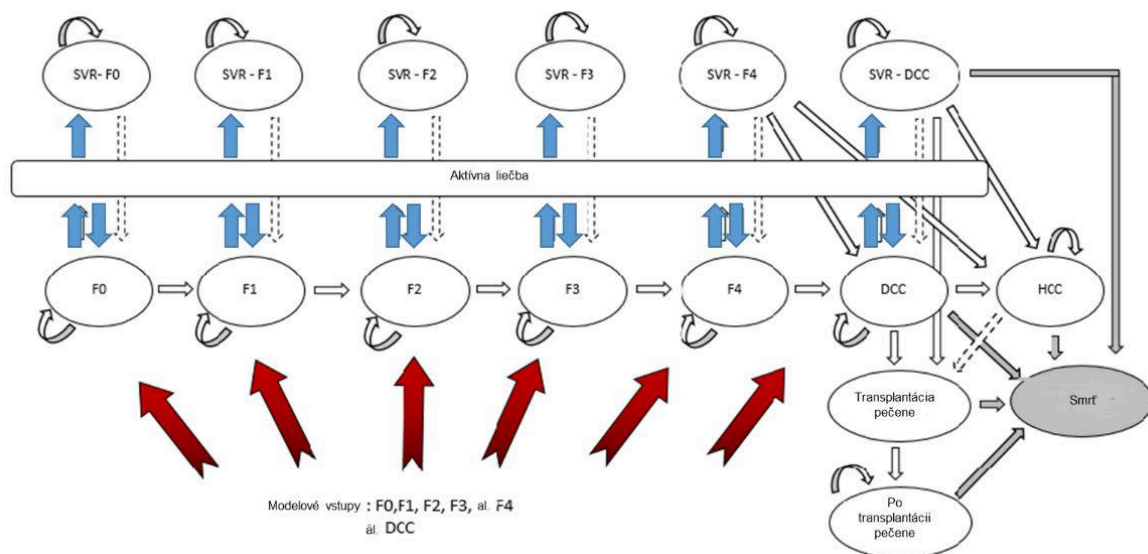
5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil v základnom scenári porovnanie lieku Eplusa s komparátorom Standard of care. Nakoľko populácia PWID nemá momentálne dostupnú hradenú liečbu CHC, predložené nastavenie **akceptujeme**.

DR predložil v alternatívnom scenári porovnanie lieku Eplusa s komparátorom Peginterferón alfa. K scenáru sa ďalej nevyjadrujeme, nakoľko Peginterferón alfa nepovažujeme za relevantný komparátor (pozri časť 3.2.1.).

DR predložil Markovov ekonomický model so zdravotnými stavmi pred liečbou a po liečbe. Vstupujúci pacienti sú rovnomerne rozdelení podľa stupňa fibrózy, resp. cirhózy. Usporiadanie zdravotných stavov a možných prechodov medzi nimi zobrazuje obrázok nižšie (viď Obrázok 3). V modeli je možné vybrať scenáre podľa genotypu HCV (GT) 1,2,3 alebo 4+5+6. Tiež je možné vybrať scenáre podľa toho, či sa jedná o pacientov, ktorí neboli nikdy liečení (z angl. Treatment naive, TN) alebo už boli v minulosti liečení (z angl. Treatment experienced, TE). Pri pacientoch GT1 TN je možný výber samostatného scenára pacientov bez cirhózy alebo s cirhózou. Štruktúra modelu je totožná ako v akceptovanom rozbere, ktorý bol súčasťou konania č. 15099 [46]. Štruktúru modelu z tohto dôvodu **akceptujeme**.

Obrázok 3 Schéma použitého Markovovho modelu



Zdroj: [3]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 45 rokov. Zvolený bol časový horizont 55 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Podiel mužov je 63% a podiel žien 37% .

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Aj keď priemerný vek liečených drogovo závislých z dostupných údajov NCZI je nižší ako 45 rokov, priemerný vek PWID nie je známy [4]. Úprava veku na nižší by mierne zvýšila prínos intervencie. Predložené nastavenie akceptujeme.
- Časový horizont 55 rokov je v súlade s celoživotným horizontom.
- DR deklaruje, že pracuje s úmrtnostnou tabuľkou zo zohľadnením pomeru mužov a žien, avšak pomer mužov a žien nie je možné v modeli meniť. Pomer mužov v cieľovej populácii je na základe údajov o liečbe drogovo závislých pravdepodobne vyšší ako uvádza DR [4] avšak aj hraničná výmena tabuľky všeobecnej mortality na 100% zastúpenie mužov významne neovplyvňuje výsledok, nastavenie DR teda akceptujeme.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Eplusa sú v modeli použité z registračných štúdií ASTRAL 1-3.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- Nastavenie údajov o účinnosti **neakceptujeme**. Štúdie ASTRAL 1-3 nezahŕňali pacientov PWID v zmysle PICO (pozri časť 4.2.2. Externá validita). V modeli sme hodnoty SVR upravili podľa štúdie SIMPLIFY na 94% (pozri časť 4.2.).
- Nastavenie údajov o bezpečnosti **akceptujeme** v súlade s časťou 4.3. komparatívna bezpečnosť.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Miera reinfekcie

V základnom nastavení modelu je nastavenie miery reinfekcie vypnuté.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Pravdepodobnosť prechodu zo stavu po liečbe do stavu pred liečbou z dôvodu reinfekcie sme nastavili v súlade so zisteniami v klinickej časti (pozri časť 4.4.1.) na 0,037 ročne. Opakujeme podobne ako v časti 4.4.1., že uvedená miera reinfekcie je spojená s vysokou mierou neistoty.

Úmrtia z dôvodu predávkovania drogami [5]

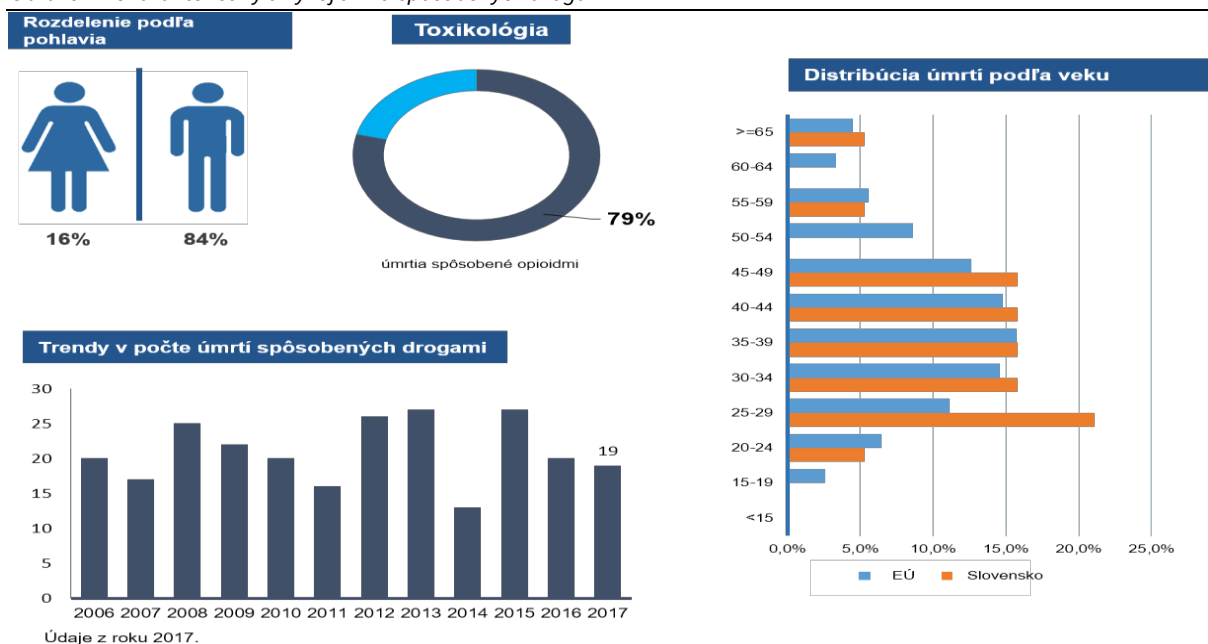
Model nereflektuje špecifickú príčinu úmrtí populácie PWID – úmrtia v dôsledku predávkovania drogami.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Ročnú pravdepodobnosť úmrtia na predávkovanie v jednotlivých vekových skupinách sme v modeli pripočítali k ročnej všeobecnej mortalite. Podrobnosti výpočtu pravdepodobnosti úmrtia z dôvodu predávkovania drogami uvádzame nižšie.

Posledné relevantné verejne dostupné údaje zahŕňajúce vekové rozloženie úmrtí na predávkovanie drogami sú za rok 2017 zhrnuté v Správe o drogách 2019 - Slovensko, publikovanej Národným monitorovacím centrom pre drogy. Celkovo bolo v roku 2017 zaznamenaných 19 úmrtí z dôvodu predávkovania drogami, vekové rozloženie zobrazuje obrázok nižšie (viď Obrázok 4). Z uvedeného obrázku je tiež vidno, že hodnota za rok 2017 je v súlade s dlhodobým trendom.

Obrázok 4 Charakteristiky a vývoj úmrtí spôsobených drogami



Zdroj: [5]

Pravdepodobnosť úmrtia na predávkovanie v jednotlivých vekových skupinách sme určili ako podiel počtu úmrtí a počtu liečených drogovo závislých v danej vekovej skupine v roku 2017 [4]. Výsledky sumarizuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 11). Uvedený postup môže zhoršovať výsledky nákladovej efektívnosti a nereálne zvyšovať ICUR, nakoľko prevalencia drogovej závislosti je vyššia ako počet liečených [7]. Na druhej strane konštatujeme, že úmrtnosť na predávkovanie nevytvára celkovú mortalitu PWID, nakoľko nezahŕňa iné úmrtia súvisiace s užívaním drog ako sú samovraždy, vraždy, úmrtia v dôsledku úrazov a dopravných nehôd [47].

Tabuľka 11 Pravdepodobnosť úmrtia na predávkovanie drogami podľa úmrtí za rok 2017 pre jednotlivé vekové skupiny

vek	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
úmrtia (n)	1	4	3	3	3
liečení (n)	563	674	627	516	249
ročná pravdepodobnosť úmrtia	0,00178	0,00593	0,00478	0,00581	0,01205
vek	45-49	50-54	55-59	60-64	>65
úmrtia (n)	3	0	1	0	1
liečení (n)	98	44	27	13	9
ročná pravdepodobnosť úmrtia	0,03061	0	0,03704	0	0,1111

Zdroj: [4, 5]

5.2.5. Údaje o kvalite života

Údaje o kvalite života pre jednotlivé zdravotné stavy sú totožné ako v akceptovanom rozbere, ktorý bol súčasťou konania č. 15099 [46]. Údaje o kvalite života z tohto dôvodu **akceptujeme**.

5.2.6. Náklady

Náklady na lieky

DR použil náklady na SOF/VEL na úrovni 9154,32 eur za jedno balenie podľa Zoznamu kategorizovaných liekov 1.8. – 31.8.2022, platného ku dňu podania žiadosti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, náklady na SOF/VEL sme v modeli upravili na 9126,38 eur za jedno balenie podľa Zoznamu kategorizovaných liekov 1.12. – 31.12.2022, platného v čase publikovania hodnotenia NIHO. Vzhľadom na mierne nižšiu maximálnu úhradu vo verejnej lekární je ovplyvnenie výsledku touto zmenou minimálne.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Predložený model je interaktívny a plne nastaviteľný. Pri zmene nastavení sa udejú zmeny ihneď, okrem zmeny genotypu HCV a komparátora, kde trvá zmena rádovo 10 sekúnd, čo však nebolo prekážkou plynulej práce s modelom.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Liek Eplusa je v základnom scenári nákladovo efektívny voči Standard of Care. Za základný scenár považujeme porovnanie lieku Eplusa (SOF/VEL) s komparátorom Standard of Care v základnom nastavení dodaného modelu. Považujeme za podstatné upozorniť, že výsledky základného nastavenia modelu pre niektoré scenáre sa nezhodujú s výsledkami prezentovanými vo FER. Štandardom podaní by malo byť také nastavenie modelu, ktoré produkuje rovnaké výsledky ako sú prezentované vo FER. Výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 12, Tabuľka 13, Tabuľka 14).

Tabuľka 12 Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1a

Scenár	GT 1a TN	GT 1a TN bez cirhózy	GT 1a TN s cirhózou	GT 1a TE
Roky života				
SOF/VEL	15,97	16,29	14,67	15,97
Standard of Care	14,09	14,88	10,95	14,09
QALY				
SOF/VEL	12,0229	12,8530	8,7023	12,0229
Standard of Care	9,31154	10,1849	5,8372	9,3154
Náklady				
SOF/VEL (€)	39179,18	34307,77	58664,84	37179,18
Standard of Care (€)	28327,68	27105,21	33217,57	28327,68
Epclusa vs. Standard of Care				
Inkrementálne QALY	2,7075	2,6681	2,8651	2,7075
Inkrementálne náklady (€)	10851,5	7202,56	25447,28	8851,5
ICUR	4007,93	2699,49	8881,86	3269,24
Prahová hodnota – násobok *	3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur *	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60

*doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

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

Tabuľka 13 Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1b

Scenár	GT 1b TN	GT 1b TN bez cirhózy	GT 1b TN s cirhózou	GT 1b TE
Roky života				
SOF/VEL	15,96	16,32	14,52	15,96
Standard of Care	14,09	14,88	10,95	14,09
QALY				
SOF/VEL	12,0530	12,9202	8,5845	12,0530
Standard of Care	9,3154	10,1849	5,8372	9,3154
Náklady				
SOF/VEL (€)	38756,25	33726,75	58874,27	36756,25
Standard of Care (€)	28327,68	27105,21	33217,57	28327,68
Epclusa vs. Standard of Care				
Inkrementálne QALY	2,7377	2,7353	2,7473	2,7377
Inkrementálne náklady (€)	10428,57	6621,54	25656,71	8428,57
ICUR	3809,28	2420,79	9338,98	3078,73
Prahová hodnota – násobok	3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60

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

Tabuľka 14 Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 2;3 a 4,5,6

Scenár	GT 2 TN	GT 2 TE	GT 3 TN	GT 3 TE	GT 4,5,6 TN	GT 4,5,6 TE
Roky života						
SOF/VEL	15,99	15,99	15,91	15,78	15,99	15,99
Standard of Care	14,09	14,09	13,69	13,69	14,09	14,09
QALY						
SOF/VEL	12,0651	12,0651	11,9883	11,7814	12,0625	12,0766
Standard of Care	9,3154	9,3154	8,8198	8,8198	9,3154	9,3154
Náklady						
SOF/VEL (€)	38677,20	36677,20	39218,37	38633,31	38907,74	36785,46
Standard of Care (€)	28327,68	28327,68	29335,78	29335,78	28327,68	28327,68
Epclusa vs. Standard of Care						
Inkrementálne QALY	2,7498	2,7498	3,1685	2,9616	2,7471	3063,04
Inkrementálne náklady (€)	10349,52	8349,52	9882,59	9297,53	10580,06	8457,78
ICUR	3763,76	3036,43	3119,00	3139,40	3851,35	3063,04
Prahová hodnota - násobok	3	3	3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

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

- Úhradu za jedno balenie lieku sme zmenili na 9126,38 eur
- V modeli sme hodnoty SVR upravili podľa štúdie SIMPLIFY na 94%
- Pravdepodobnosť reinfekcie sme nastavili na 0,037
- Ročnú pravdepodobnosť úmrtia na predávkovanie v jednotlivých vekových skupinách sme v modeli pripočítali k ročnej všeobecnej mortalite.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Liek Epclusa je v scenári podľa NIHO nákladovo efektívny voči Standard of Care. V tabuľkách nižšie uvádzame výsledky v NIHO upravenom nastavení ekonomického modelu (vid). Výsledky sú spojené s neistotou diskutovanou v kapitole 4.1. a v kapitole 5.2.

Tabuľka 15 Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1a

Scenár	GT 1a TN	GT 1a TN bez cirhózy	GT 1a TN s cirhózou	GT 1a TE
Roky života				
SOF/VEL	11,81	12,05	10,83	11,81
Standard of Care	11,08	11,56	9,17	11,08
QALY				
SOF/VEL	8,6243	9,2156	6,2590	8,6243
Standard of Care	7,4119	8,0404	4,8982	7,4119
Náklady				
SOF/VEL (€)	41954,52	39079,85	53453,19	39954,52
Standard of Care (€)	21077,00	19712,08	26536,70	21077,00
Epclusa vs. Standard of Care				
Inkrementálne QALY	1,2124	1,1753	1,3608	1,2124
Inkrementálne náklady (€)	20877,52	19367,77	26916,49	18877,52
ICUR	17220,51	16479,47	19780,61	15570,84
Prahová hodnota – násobok	3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60

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

Tabuľka 16 Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 1b

Scenár	GT 1b TN	GT 1b TN bez cirhózy	GT 1b TN s cirhózou	GT 1b TE
Roky života				
SOF/VEL	11,81	12,05	10,83	11,81
Standard of Care	11,08	11,56	9,17	11,08
QALY				
SOF/VEL	8,6243	9,2156	6,2590	8,6243
Standard of Care	7,4119	8,0404	4,8962	7,4119
Náklady				
SOF/VEL (€)	41954,52	39079,85	53453,19	39954,52
Standard of Care (€)	21077,00	19712,08	26536,70	21077,00
Epclusa vs. Standard of Care				
Inkrementálne QALY	1,2124	1,1753	1,3608	1,2124
Inkrementálne náklady (€)	20877,52	19367,77	26916,49	18877,52
ICUR	17220,51	16479,47	19780,61	15570,84
Prahová hodnota – násobok	3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60

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

Tabuľka 17 Výsledky základného scenára predloženého DR Genotyp 2;3 a 4,5,6


Scenár	GT 2 TN	GT 2 TE	GT 3 TN	GT 3 TE	GT 4,5,6 TN	GT 4,5,6 TE
Roky života						
SOF/VEL	11,81	11,81	11,77	11,77	11,81	11,81
Standard of Care	11,08	11,08	10,91	10,91	11,08	11,08
QALY						
SOF/VEL	8,6243	8,6243	8,5528	8,5528	8,6243	8,6243
Standard of Care	7,4119	7,4119	7,1318	7,1318	7,4119	7,4119
Náklady						
SOF/VEL (€)	41834,88	39834,88	42261,39	40261,39	42025,40	40025,40
Standard of Care (€)	21077,00	21077,00	21908,41	21908,41	21077,00	21077,00
Epclusa vs. Standard of Care						
Inkrementálne QALY	1,2124	1,2124	1,4210	1,4210	1,2124	1,2124
Inkrementálne náklady (€)	20757,87	18757,87	20352,98	18352,98	20948,40	189848,40
ICUR	17121,82	15472,15	14323,18	12915,70	17287,97	15629,30
Prahová hodnota - násobok *	3	3	3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur *	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60	54127,60

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

Vyjadrenie NIHO k návrhom MEA

DR predložil návrh dohody o zdieľaní rizika v znení:



Predloženie návrhu „Risk sharing“ schémy vnímame ako snahu o zmiernenie neistoty, odporúčame návrh akceptovať. 

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 18). Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 18: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Výsledky NIHO sú spojené s neistotou a môžu byť optimistické z dôvodu neistoty ohľadom miery reinfekcie. Na základe hodnotenia NICE môžu byť výsledky aj pesimistické z dôvodu nezahrnutia prínosu zníženia budúceho prenosu HCV v populácii, s čím sa stotožňujeme [16]. Súčasne však upozorňujeme, že v hodnotení NICE sa jednalo o populáciu dospelých s CHC, v ktorej podiel PWID nebol vysoký [16]. Z tohto dôvodu nie sú všetky závery NICE aplikovateľné pre hodnotenie NIHO. Okrem uvedeného je zdrojom neistoty aj adhérenca pacientov v reálnej klinickej praxi (pozri kapitolu 4.4.2. Externá validita).

Neistotu v splnení podmienok nákladovej efektívnosti považujeme s ohľadom na výsledky ICUR, ktoré sú výrazne pod prahovou hodnotou a návrh „Risk-sharing“ dohody za miernu [REDACTED].

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V predložennom základnom scenári sme identifikovali, že model dostatočne nezohľadňoval špecifiká populácie PWID. Viaceré nastavenia sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Kombinácia SOF/VEL preukázala klinický prínos pre pacientov v hodnotenej populácii v závislosti od GT HCV na úrovni **1,18 - 1,42 QALY**.

Kombinácia SOF/VEL je v hodnotenej populácii nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. a dosahuje ICUR v závislosti od GT HCV vo výške **12 916 - 19 781 eur / 1 QALY**. Neistotu v splnení podmienok nákladovej efektívnosti považujeme s ohľadom na výsledky ICUR výrazne pod prahovou hodnotou a návrh „Risk-sharing“ dohody za miernu.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Dopad na rozpočet VZP v 25. – 36. mesiaci od zmeny indikačného obmedzenia predpokladáme vo výške **6,92 mil. eur** pre PWID aj deti spoločne, resp. **■ mil. eur** pri „Risk sharingovej“ schéme, v 1. scenári bez zavedenia skríningu HCV v rizikovej populácii PWID.

V dodatočnom scenári so zavedením skríningu predpokladáme dopad na rozpočet VZP v 25. – 36. mesiaci od zmeny indikačného obmedzenia vo výške **15,87 – 28,63 mil. eur** pre PWID aj deti spoločne, resp. **■ – ■ mil. eur** pri „Risk sharingovej“ schéme.

Výsledky odhadu sú spojené s vysokou mierou neistoty.

6.2. Základný scenár predložený DR

Za základný scenár považujeme dopad na rozpočet predložený DR vo FER.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Cieľová populácia

Podrobnejšie vysvetľujeme výpočet cieľovej populácie podľa DR v časti 3.1.1., číselne zhrnutý počet vhodných pacientov z populácie PWID je v tabuľke nižšie (vid' Tabuľka 19).

Tabuľka 19 PWID s HCV v základnom scenári

populácia	počet	zdroj
Drogovo závislí – len injekční užívatelia, ktorí sú liečení pre drogovú závislosť	897/rok	NCZI, 2019
Drogovo závislí – len injekční užívatelia, ktorí sú liečení pre drogovú závislosť a zároveň HCV pozitívny	377/rok	Správa o drogách, 2019
Drogovo závislí – len injekční užívatelia, ktorí sú liečení pre drogovú závislosť a zároveň HCV pozitívny, ktorí nespĺňajú aktuálne IO	277/rok	Gilead prieskum, 2019
V minulosti neliečení na HCV infekciu kvôli nesplneniu IO, evidovaní v centrách pre liečbu	240	Gilead prieskum, 2019

Zdroj: [3]

Celkový počet liečených pacientov za jednotlivé roky ukazuje tabuľka nižšie (vid' Tabuľka 20)

Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

	2023	2024	2025	2026	2027
Drogovo závislí – len injekční užívatelia, ktorí sú liečení pre drogovú závislosť a zároveň HCV pozitívny, ktorí nespĺňajú aktuálne IO	277	267	257	247	237
V minulosti neliečení na HCV infekciu kvôli nesplneniu IO, evidovaní v centrách pre liečbu	150	90	0	0	0
Deti vo veku 3-18 rokov s infekciou HCV	6	5	5	4	4
Spolu	433	363	262	251	241

Zdroj: [3]

Ďalšie predpoklady DR

- Dĺžka liečby jedného pacienta je 84 dní.
- Cena za jedno balenie SOF/VEL je 9154,32 € (podľa ZKL 1.8. – 31.8.2022, platného ku dňu podania žiadosti).

Súčasťou podania DR pôvodne nebol model výpočtu dopadu na rozpočet a výpočet nebol vysvetlený ani vo FER, preto NIHO požiadal emailom o vysvetlenie. DR obratom emailom dodal model, z ktorého vyplývajú ďalšie predpoklady:

- Zahnutie adherencie k terapii na úrovni 92,45% do výpočtu.
- Prví liečení pacienti v zmysle požadovanej zmeny IO budú od 1.6.2023.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 21, Tabuľka 22).

Tabuľka 21: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa DR

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet vhodných pacientov, ktorí sú dnes bez liečby	433	363	262	251	241
Aktuálne náklady na liečbu ochorenia spôsobeného HCV pre dnes vylúčenú skupinu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Náklady na liečbu CHC bez „risk sharingovej“ schémy	9 639 498,96 €	10 164 956,93 €	6 797 998,03 €	6 440 979,55 €	6 049 174,66 €
Náklady na liečbu CHC pri „risk sharingovej“ schéme					

Zdroj: [3]

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov	588	317	257
Náklady na liečbu CHC bez „risk sharingovej“ schémy	14 210 472,80 €	8 257 086,90 €	6 548 282,43 €
Náklady na liečbu CHC pri „risk sharingovej“ schéme			

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Vypracovali sme dva scenáre dopadu na rozpočet odlišené výpočtom cieľovej populácie:

1. Scenár bez zavedenia skríningu HCV v populácii PWID

Akceptujeme predpoklady DR o počte pacientov (viď Tabuľka 20) len v prípade pokračovania aktuálneho stavu, teda bez zavedenia skríningu HCV v rizikovej populácii PWID (pozri časť 3.1.1.). Odhad je spojený s neistotou, nakoľko prieskum Gilead, na základe ktorého bol upravený počet pacientov nie je verejne dostupný a nebol súčasťou podania (viď Tabuľka 19).

2. Scenár so zavedením skríningu HCV v populácii PWID

V prvých dvoch rokoch od zmeny IO odhadujeme počet liečených v súlade s predpokladom DR. V treťom roku predpokladáme zavedenie skríningu HCV v skupine drogovu závislých injekčných užívateľov, ktorí doteraz neboli liečení pre drogovú závislosť. Ich počet odhadujeme na 3255 – 6635 (pozri kapitola 3.1.1.). Na základe skúseností

zo zahraničia predpokladáme zapojenie PWID do skríningu HCV na úrovni 50% [48], čo predstavuje počet 1628 – 3318. Pri uvažovanej prevalencii HCV 42% [5] predpokladáme 684 (dolná hranica) – 1394 (horná hranica) HCV pozitívnych zachytených skríninom HCV. V nasledujúcom roku uvažujeme o zachytení opätovných infekcií, používame ročnú pravdepodobnosť reinfekcie 3,7% [29].

Vzhľadom na vykonanie skríningu HCV u 50% drogovu závislých injekčných užívateľov, ktorí doteraz neboli liečení pre drogovú závislosť predpokladáme od roku zavedenia skríningu HCV 50% pokles HCV pozitívnych drogovu závislých injekčných užívateľov, ktorí budú liečení pre drogovú závislosť. Odhadované počty liečených pacientov v scenári so zavedením skríningu HCV v populácii PWID uvádza tabuľka nižšie (viď Tabuľka 23).

Odhad je spojený s vysokou neistotou z dôvodu neistého odhadu populácie PWID neliečených pre drogovú závislosť, z dôvodu nezahrnutia vylepšení záchytu skríningu v nasledujúcich rokoch, z dôvodu zanedbania zníženého prenosu ochorenia a z dôvodu neistoty ohľadom miery reinfekcie.

Tabuľka 23: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO, scenár so zavedením

	2023	2024	2025	2026	2027
Drogovo závislí – len injekční užívateľia, ktorí sú liečení pre drogovú závislosť a zároveň HCV pozitívny, ktorí nespĺňajú aktuálne IO	277	267	129	124	119
V minulosti neliečení na HCV infekciu kvôli nesplneniu IO, evidovaní v centrách pre liečbu	150	90	0	0	0
Drogovo závislí – len injekční užívateľia, ktorí nie sú liečení pre drogovú závislosť a zároveň HCV pozitívny, ktorí nespĺňajú aktuálne IO, zachytení skríninom HCV; dolná hranica	0	0	684	25	0
Drogovo závislí – len injekční užívateľia, ktorí nie sú liečení pre drogovú závislosť a zároveň HCV pozitívny, ktorí nespĺňajú aktuálne IO, zachytení skríninom HCV; horná hranica	0	0	1394	52	0
Deti vo veku 3-18 rokov s infekciou HCV	6	5	5	4	4
Spolu, dolná hranica	433	363	818	153	123
Spolu, horná hranica	433	363	1528	180	123

Zdroj: [3, 5, 7, 48]

Pre oba scenáre sme použili nasledovné nastavenia:

Akceptujeme dĺžku liečby jedného pacienta 84 dní.

Akceptujeme, že prví liečení pacienti v zmysle požadovanej zmeny IO budú od 1.6.2023.

Akceptujeme pri počítaní nákladov na liečbu CHC pri „risk sharingovej“ schéme, že

[REDACTED]

Neakceptujeme výšku úhrady 9154,32 €. Výšku úhrady sme upravili podľa ZKL 1.12. – 31.12.2022, platného ku dňu publikovania hodnotenia NIHO na 9126,38 €.

Neakceptujeme počítanie dopadu na rozpočet zníženého na 92,45% z dôvodu adherencie pacientov. Zníženie dopadu na rozpočet z dôvodu adherencie sme nastavili na 98,06%. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- DR uvádza zníženú adherenciu ako dôvod zníženia nákladov na liečbu.
- DR používa údaje o adherencii ako priemer zo štúdie SIMPLIFY (94%) (počet účastníkov 103) a observačnej štúdie z Kentucky (90,9%). Pacienti so SOF/VEL tvorili len 11 z 1128 účastníkov druhej štúdie, teda menej ako 1%, externú validitu preto v tomto ohľade považujeme za nedostatočnú [49].
- Súhlasíme, že je možné v prípade vydávania lieku postupne po jednom balení pre nevyzdvihnutie niektorého balenia zníženie nákladov na liečbu. V tomto zmysle však predložené údaje o adherencii nie sú použiteľné.

- Medián adierencie v štúdiu SIMPLIFY bol 94% ako to používa DR. Avšak, zo všetkých 103 účastníkov štúdie 100 ukončilo kompletnú liečbu, 1 na liečbu nenastúpil, 1 ukončil liečbu po 3 týždňoch z dôvodu úmrtia a 1 sa stratil zo sledovania po 8 týždňoch [28]. Teda v reálnej praxi pri výdaji po jednom balení by bolo vydaných pacientom štúdie 303 balení ($100 \times 3 + 1 \times 0 + 1 \times 1 + 1 \times 2 = 303$) namiesto plného možného počtu 309 balení.
- Zníženie nákladov na liečbu z dôvodu zníženia adierencie sme upravili vo výpočte na základe údajov štúdie SIMPLIFY na 98,06%. Toto nastavenie je spojené z neistotou z dôvodu spornosti aplikácie údajov o adierencii zo štúdie SIMPLIFY v slovenskej klinickej praxi.

6.3.2. Predpokladaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Dopad na rozpočet verejného zdravotného poistenia v 25. – 36. mesiaci od zmeny indikačného obmedzenia predpokladáme vo výške **6,92 mil. eur** pre PWID aj deti spoločne, resp. **■ mil. eur** pri „risk sharingovej“ schéme, v 1. scenári bez zavedenia skrínungu HCV v rizikovej populácii PWID. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 24, Tabuľka 25).

Dopad na rozpočet verejného zdravotného poistenia v 25. – 36. mesiaci od zmeny indikačného obmedzenia predpokladáme vo výške **15,87 – 28,63 mil. eur** pre PWID aj deti spoločne, resp. **■ – ■ mil. eur** pri „risk sharingovej“ schéme, v 2. scenári so zavedením skrínungu v rizikovej populácii PWID. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 26, Tabuľka 27, **Error! Reference source not found.**, Tabuľka 29).

Výsledky sú spojené s vysokou mierou neistoty spojenou s odhadom počtu pacientov.

Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa NIHO, 1.scenár bez zavedenia skrínungu

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet vhodných pacientov, ktorí sú dnes bez liečby	433	363	262	251	241
Aktuálne náklady na liečbu ochorenia spôsobeného HCV pre dnes vylúčenú skupinu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Dopad na rozpočet bez „risk sharingovej“ schémy	10 122 629,11 €	10 659 728,63 €	7 117 812,25 €	6 746 235,34 €	6 641 560,16 €
Dopad na rozpočet pri „risk sharingovej“ schéme	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 25: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, 1.scenár bez zavedenia skrínungu

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov	589	317	257
Dopad na rozpočet bez „risk sharingovej schémy“	15 053 629,06 €	8 731 408,09 €	6 924 442,84 €
Dopad na rozpočet pri „risk sharingovej“ schéme	■	■	■

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

Tabuľka 26: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa NIHO, 2. scenár so zavedením skríningu, dolná hranica

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet vhodných pacientov, ktorí sú dnes bez liečby	433	363	818	153	123
Aktuálne náklady na liečbu ochorenia spôsobeného HCV pre dnes vylúčenú skupinu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Dopad na rozpočet bez „risk sharingovej“ schémy	10 122 629,11 €	10 659 728,63 €	20 883 557,06 €	5 480 344,87 €	3 351 323,66 €
Dopad na rozpočet pri „risk sharingovej“ schéme					

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

Tabuľka 27: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, 2. scenár so zavedením skríningu, dolná hranica

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet pacientov	589	549	541
Dopad na rozpočet bez „risk sharingovej“ schémy	15 053 629,06 €	13 832 645,04 €	15 872 852,16 €
Dopad na rozpočet pri „risk sharingovej“ schéme			

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

Tabuľka 28: Odhadovaný dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch podľa NIHO, 2. scenár so zavedením skríningu, dolná hranica

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet vhodných pacientov, ktorí sú dnes bez liečby	433	363	1528	180	123
Aktuálne náklady na liečbu ochorenia spôsobeného HCV pre dnes vylúčenú skupinu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Dopad na rozpočet bez „risk sharingovej“ schémy	10 122 629,11 €	10 659 728,63 €	38 499 490,66 €	7 577 843,68 €	3 424 855,97 €
Dopad na rozpočet pri „risk sharingovej“ schéme					

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

Tabuľka 29: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, 2. scenár so zavedením skríningu, horná hranica

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet pacientov	589	846	964
Dopad na rozpočet bez „risk sharingovej“ schémy	15 053 629,06 €	20 352 969,77 €	28 634 054,86 €
Dopad na rozpočet pri „risk sharingovej“ schéme			

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

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	
Pre účely etickej analýzy sme ako kontrolný zoznam využili revidovaný sokratovský prístup podľa Hofamna et al. podľa popisu v časti 2.3.	
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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 [50]

7.1.1. Zhrnutie etickej analýzy

Drogovo závislí sú skupinou občanov vylúčených z liečby chronickej hepatitídy C z dôvodu prítomnosti iného ochorenia. Kvôli svojmu ochoreniu, závislosti, nespĺňajú podmienku abstinencie z indikačného obmedzenia. Vylúčenie drogovu závislých z liečby chronickej hepatitídy C potvrdili odborníci z klinickej praxe aj zástupca patientskej organizácie. Odstránenie podmienky abstinencie z indikačného obmedzenia je v súlade s odporúčaniami Európskej asociácie pre štúdium pečene, Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogovú závislosť a Svetovej zdravotníckej organizácie, a zároveň v súlade s očakávaniami odborníkov a pacientov na Slovensku. Vedie k odstráneniu predsudkov a smeruje k rovnomernému prístupu k zdravotnej starostlivosti. Liečba chronickej hepatitídy C drogovu závislých má byť spojená s pravidelným testovaním, skriningovým programom, opioidnou substitučnou terapiou a programami na znižovanie škôd. Do liečebného procesu je vhodné integrovať psychiatrov, psychológov, sociálnych pracovníkov a rovesníkov drogovu závislých.

7.1.2. Aká je závažnosť ochorenia, môže sa meniť?

CHC je zväčša asymptomatické ochorenie, ktoré poškodzuje pečeň, progreduje do cirhózy a HCC [1]. Podľa EASL je cieľom liečby vyliečenie infekcie s ohľadom za zabránenie rozvoja hepatálnych a extrahepatálnych komplikácií, odstránenie stigmy a zabránenie ďalšieho šírenia infekcie [18]. Podľa WHO bola infekcia HCV v roku 2019 celosvetovo príčinou 290 000 úmrtí [1]. WHO vypracovala stratégiu boja s epidémiou HCV s cieľom ukončiť epidémiu do roku 2030. Súčasťou stratégie sú aj 4 možnosti národných odporúčaní, pričom preferovanou voľbou pre krajiny je eliminácia HBV a HCV spoločne ako hrozby verejného zdravia [24, 51].

7.1.3. Ktorá skupina pacientov má osov z hodnotenej technológie? (Sú obzvlášť zraniteľní, majú nízky sociálno-ekonomický status alebo prioritu alebo sú predmetom predsudkov? Dôjde ku zmene týchto podmienok?)

Drogovo závislí, ktorí nespĺňajú podmienku aspoň ročnej abstinencie, nemajú na Slovensku dostupnú liečbu infekcie HCV. Práve drogovu závislí sú najrizikovejšou skupinou pre infikovanie HCV. WHO upozorňuje, že na naplnenie stratégie eliminácie infekcie HCV do roku 2030 je potrebné zlepšiť dostupnosť pacientov k liečbe a zdravotnej starostlivosti [51]. Celosvetovo sa v tejto skupine odhaduje prevalencia HCV na 67% [9] a na Slovensku 42% [5]. Všetci odborníci a pacientske organizácie, ktorí poskytli vstup do hodnotenia, sa zhodujú, že drogovu závislí sú na Slovensku skupinou, ktorá je vylúčená liečby. Dôvodom vylúčenia je podmienka IO pri DAA, o potrebe aspoň ročnej abstinencie drogovu závislých.

Podľa odborníka C a DR je Slovensko jedinou krajinou s takouto podmienkou v EÚ [3]. Avšak, rôzna forma obmedzenia prístupu k liečbe HCV infekcie pre drogovu závislých sa vyskytuje aj v niektorých iných krajinách. Podľa ECMDDA v roku 2019 ľudia, ktorí injekčne užívajú drogy, čelili inštitucionálnym obmedzeniam pri prístupe k priamej antivírusovej liečbe HCV v 7 členských štátoch EÚ [52].

Odborníci B a D uviedli, že liečba drogovu závislých HCV pozitívnych má význam z hľadiska epidemiológie, zníženie prenosu, nakoľko PWID sú najčastejšie zdrojom infekcie. Odborník C tvrdí, že: „Liečba týchto pacientov má však obrovský význam pre nich samých (prevencie cirhózy, nádoru pečene plus koncept závislosti (aj v minulosti) ako choroby by ich z etického hľadiska nemal diskriminovať) a celú spoločnosť (viď WHO cieľ/program eliminácie HCV infekcie do roku 2030 a jeho ráció)“.

7.1.4. Zahŕňa hodnotená technológia zdravé osoby (skrining, asymptomatické prípady, prognóza ochorenia) a ako sa riešia potenciálne výzvy?

Na Slovensku nie je realizovaný systematický skrining HCV v populácii PWID. Údaje o prevalencii vychádzajú z regionálnej prevalenčnej štúdie [5] a organizácie zapojené do programu na redukciu škôd vykonávajú relatívne nízky počet testov [53] alebo sú údaje o stave testovania nezverejnené. Podľa ÚVZ je potrebné skrining na vyhledanie pozitívnych prípadov zamerať cielene na riziková časť populácie, celopopulačný skrining nie je efektívny [19]. Podľa EASL má byť skrining spojený s prevenciou, starostlivosťou a liečbou. Testovanie PWID má prebiehať dobrovoľne a pravidelne, u HCV RNA negatívnych aspoň 1 krát ročne a po každej rizikovej aktivite [18] (viac o skriningu pozri kapitolu 3.1.3.). WHO krajinám odporúča vypracovať národné plány na vyhledanie PWID a zabezpečenie ich prístupu k programom na znižovanie škôd, testovaniu a liečbe infekcie HCV [54].

7.1.5. Vplyva zavedenie, používanie alebo stiahnutie hodnotenej technológie na pacientovu autonómiu, integritu, súkromie, dôstojnosť alebo zasahuje do základných ľudských práv?

Súčasnú podmienku preukázania abstinencie drogovu závislých pre hradenú liečbu infekcie HCV možno pokladať za diskriminačnú v zmysle Ústavy SR. Často sa pri argumentácii o potrebe hradenia každej technológie na Slovensku z VZP odkazuje na ústavné právo občanov na bezplatnú zdravotnú starostlivosť. Ústava SR Čl. 40 uvádza: „Každý má právo na ochranu zdravia. Na základe zdravotného poistenia majú občania právo na bezplatnú zdravotnú starostlivosť a na zdravotnícke pomôcky za podmienok, ktoré ustanoví zákon.“ [55]. Z uvedeného článku Ústavy je zjavné, že to platí za podmienok, ktoré ustanoví zákon. V prípade liekov platia ustanovenia zákona 363/2011 Z.z. IO je nástroj, ktorým sa splnenie podmienok zákona prenáša do praxe. Vzhľadom na preukázanie klinického prínosu a nákladovej efektívnosti SOF/VEL pre populáciu PWID je možné podmienky zákona považovať za splnené. V tomto zmysle je možné podmienku preukázania abstinencie považovať za diskriminačnú a v rozpore s Ústavou SR, nakoľko pre uvedenú populáciu nie je dostupná iná liečba CHC hradená z VZP.

Drogová závislosť ako ochorenie

PWID sú skupinou občanov vylúčených z liečby HCV z dôvodu prítomnosti iného ochorenia. Drogová závislosť je klasifikovaná ako samostatné ochorenie v Medzinárodnej klasifikácii chorôb s kódmi F10 - F19 [56] a pre liečbu

drogovo závislých na opioidech je na Slovensku vypracovaný aj štandardný diagnostický a terapeutický postup [6]. Úrad OSN pre drogy a kriminalitu (z angl. United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) vypracoval v spolupráci s WHO medzinárodné štandardy pre liečbu porúch spojených s užívaním drog. V štandarde poukazuje sa **nesprávne chápanie drogovej závislosti**: „Kvôli mnohým nepresným interpretáciám, ktoré prevládali v minulosti, bola drogová závislosť považovaná za spoločenský problém; morálne zlyhanie; patologický charakter; vinné správanie, ktoré má byť potrestané alebo jednoduchý výsledok neprimeraného vystavenia drogám vyvolávajúcim závislosť. Tento zjednodušený a ideologický prístup bol navrhnutý skôr, ako sme mali vedecké pochopenie mozgových mechanizmov, ktoré zohrávajú ústrednú úlohu vo vývoji a pretrvávajú behaviorálnych znakov a symptómov porúch spojených s užívaním drog. Po mnohých rokoch medicínskeho výskumu teraz veľmi dobre chápeme drogovú závislosť ako komplexnú **multifaktoriálnu biologickú poruchu a poruchu správania**.“ [57].

Sociálne determinanty zdravia [58]

To akí sme zdraví a aké rozhodnutia v súvislosti so zdravím robíme zásadným spôsobom ovplyvňujú nemedicínske sociálne determinanty zdravia. V súvislosti so spomenutou multifaktorialitou dávame do pozornosti, že nie všetci majú **rovnaké príležitosti byť zdraví** a robiť zdravé rozhodnutia, pričom úlohou štátu je tieto rozdiely znižovať. Nemedicínske podmienky ako sa človek narodí, vyrastá, pracuje a žije formujú jeho každodenný život. Sociálne determinanty zdravia môžu zásadne ovplyvňovať zdravie v pozitívnom aj negatívnom zmysle. WHO odhaduje ich vplyv na zdravotné ukazovatele na základe štúdií na 30 - 55%. Zväčša sa jedná o podmienky vychádzajúce z politiky a sociálnych noriem, ktoré jednotlivec nevie významne zmeniť a ovplyvniť, ako je príjem, vzdelanie, sociálna ochrana, nezamestnanosť, pracovné podmienky, potravinová bezpečnosť, bývanie, sociálna inklúzia, dostupnosť zdravotnej starostlivosti [58]. Podľa WHO je potrebné vyvíjať také sociálne politiky na úrovni sociálnych determinantov zdravia, ktoré budú viesť k rovnomernému prístupu k zdravotnej starostlivosti [59].

7.1.6. Ako ovplyvňuje zavedenie, používanie alebo stiahnutie hodnotenej technológie distribúciu zdravotnej starostlivosti?

Podľa EASL majú byť bez zdržania liečení pacienti so signifikantnou fibrózou, cirhózou kompenzovanou alebo dekompenzovanou, s extrahepatálnymi manifestáciami, s opakovanou infekciou po transplantácii, s komorbiditami a **pacienti z rizikových skupín vrátane PWID** [18]. Odstránenie podmienky abstinencie z IO je v súlade odporúčaniami EASL [18], EMCDDA [60] a WHO [54] a vedie k odstráneniu predsudkov [61] a smeruje k rovnomernému prístupu k zdravotnej starostlivosti diskutovanému v predchádzajúcej otázke.

7.1.7. Aké sú morálne relevantné dôsledky (prínosy a škody) zavedenia, používania alebo stiahnutia hodnotenej technológie?

Sprístupnenie liečby CHC pre nedávnych a súčasných PWID bude mať prínos pre pacientov samotných (zabránenie progresie ochorenia, predĺženie života, zvýšenie kvality života). Prínos predpokladáme aj v oblasti zlepšenia dôvery PWID v zdravotnícky systém a v odstraňovaní stigmy v spoločnosti [62]. Pri dostatočnom rozšírení liečby medzi PWID spoločne s OST a programom na znižovanie škôd predpokladáme tiež zníženie prevalencie a tým zníženie rizika prenosu ochorenia a príspevanie Slovenska k celosvetovej eliminácii infekcie HCV [60].

Je potrebné očakávať zvýšený dopad na rozpočet v najbližších rokoch (pozri kapitolu 6.3.), avšak vzhľadom na preukázanie nákladovej efektívnosti (pozri kapitolu 5.1.) predpokladáme efektívne použitie týchto zdrojov. Pri rýchlejšom rozšírení liečby CHC medzi PWID zároveň možno očakávať vyššie prínosy a zníženie nákladov na liečbu komplikácií CHC v budúcnosti [63].

7.1.8. Ako hodnotená technológia súvisí s otázkou dôvery v zdravotný systém? Mení alebo ovplyvňuje hodnotená technológia akýmkoľvek spôsobom vzťah medzi pacientom a zdravotníckym pracovníkom alebo medzi zdravotníckymi pracovníkmi navzájom? Sú zapojení zástupcovia tretích strán (donori, príbuzní)?

Výzvou pre liečbu HCV pozitívnych PWID je budovanie dôvery pacientov a zabezpečenie adherencie [61]. Odstránením podmienky abstinencie z IO predpokladáme zlepšenie dôvery PWID v zdravotnícky systém [62]. Vzhľadom na vyjadrenia odborníkov a patientskej organizácie predpokladáme naplnenie ich očakávaní. Odborníci B a C uviedli, že je potrebné budovanie dôvery pacientov so skupiny PWID. Odborník C uviedol, že uvedená podmienka v IO túto dôveru oslabuje a znemožňuje ďalšiu liečbu. Odborník B navrhuje zapojiť do procesu liečby aj psychiatrov, psychológov a príbuzných pacientov. Skúsenosti so zahraničia ukazujú výhodu zapojenia ďalších osôb (rovesníkov, sociálnych pracovníkov) a komplexný pohľad na liečbu CHC u PWID v spojení s OST a programami na znižovanie škôd [44, 62].

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

SOF/VEL je indikovaná hepatológom alebo infektológom. Pre zvýšenie adherencie a dôvery pacienta odporúčame komplexný manažment v starostlivosti rešpektujúci medzinárodné odporúčania EASL, EMCDDA a WHO zahŕňajúci OST, pravidelné testovanie a zaradenie do programu na znižovanie škôd (pozri kapitolu 7.1.3. a 7.1.5.). Na základe vstupov odborníkov a skúseností zo zahraničia odporúčame zahrnutie psychológov, psychiatrov, sociálnych pracovníkov a príbuzných do liečby a starostlivosti o pacienta (pozri časť 7.1.7.).

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Positívita HCV sa preukazuje pozitívnym testom na HCV RNA. Podľa EASL majú byť bez zdržania liečení pacienti so signifikantnou fibrózou, cirhózou kompenzovanou alebo dekompenzovanou, s extrahepatálnymi manifestáciami, s opakovanou infekciou po transplantácii, s komorbiditami a pacienti z rizikových skupín vrátane PWID [18].

V klinickej štúdii SIMPLIFY nemohli byť zaradení pacienti s vážnym psychiatrickým ochorením a častým injekčným užívaním drog, ktoré by podľa zváženia ošetrojúceho lekára mohlo kompromitovať liečbu [26].

U detských pacientov je potrebné určenie telesnej hmotnosti, SOF/VEL (400 mg/100 mg) možno podávať deťom s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg [21].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa patientskej organizácie pacienti očakávajú, že sa vyliečia z ochorenia za relatívne krátky čas a počas liečby nebudú mať výrazné obmedzenia vo svojom živote. Očakávajú vyliečenie z choroby a návrat do normálneho života. Pacient vidí len výhodu v rozšírení palety dostupných liekov. Očakávajú prínosy - perorálna forma, vhodná dávkovacia schéma, málo nežiaducich účinkov.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

PWID s HCV infekciou nemajú v súčasnosti dostupnú liečbu. Neexistujú etické podklady pre odopieranie liečby infekcie HCV pre pacientov z skupiny PWID [63]. Podrobnejšie sa venujeme otázke rovnosti v kapitole 7.1.4.

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

Pacienti podľa patientskej organizácie očakávajú, že nebudú mať výrazné obmedzenia vo svojom živote. Nežiaduce účinky sa výrazne neodlišujú od placeba [21]. U detí vo veku ≥ 3 a < 6 rokov sa často vyskytuje vracanie [21].

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa odborníkov B a C je potrebné budovanie dôvery pacientov zo skupiny PWID. Podrobnejšie sa venujeme komunikácii doktor – pacient v kapitole 7.1.7.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [21]

Pri predpisovaní lieku je potrebné rešpektovať upozornenia v SPC lieku Epclusa, časti 4.3. – 4.6. S viacerými súčasne užívanými liekmi sú možné interakcie. Kontraindikované sú lieky, ktoré sú silnými induktormi P-glykoproteínu a/alebo silnými induktormi cytochrómu P450 (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, rifabutín a ľubovník bodkovaný) (pozri časť SPC 4.5.). Neodporúča sa súčasné podávanie SOF/VEL s amiodarónom, z dôvodu hrozby závažnej bradykardie a srdcovej blokády. U pacientov s koinfekciou HBV je riziko reaktívácie HBV infekcie. SOF/VEL sa nemá podávať počas tehotenstva a dojčenia. SOF/VEL sa podľa IO nemá podávať pacientom s dekompenzovanou cirhózou. Skupina pacientov PWID vyžaduje špeciálny prístup s cieľom zabezpečenia adherencie (podrobnejšie časť 7.1.7.).

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

Vedúci projektu (kapitoly 1-4): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu (kapitoly 5,6): Daniel Kozák, M.Sc.
Vedúci projektu (kapitola 7): MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.
Autori: Mgr. Filip Tomek

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár; Daniel Kozák M.Sc.; MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]
Odborník C: [REDACTED]
Odborník D: [REDACTED]
Pacientske organizácie: Šanca pre pečeň: [REDACTED]

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

Tomek F., Palencar M., Kozak D., Stanak M.; Sofosbuvir a velpatasvir (Epclusa) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 20; 2022; 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 je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] WHO, 2022, [Hepatitis C \(who.int\)](#)
- [2] Gazdíkova K. et al., Prevalencia vírusových hepatítíd B a C u klientov resocializačných zariadení Slovenska, Psychiatr. prax; 2010; 11 (4): 136–138, Solen, 2010, [18ddf43a84fbcf4149ccb7ee28328c4.pdf \(solen.sk\)](#)
- [3] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Eplusa, ID konania 26495, 2022, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26495>
- [4] NCZI, Drogová závislosť – liečba užívateľa drog, [Drogová závislosť – liečba užívateľa drog \(nczisk.sk\)](#)
- [5] Európske monitorovacie centrum pre drogy a drogovú závislosť, Správa o drogách – 2019 Slovensko, <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11351/CDR2019-Slovakia-sk-version.pdf>
- [6] Okruhlica L, Bodnár B., Somora M., Turček M., Grohol M., Kamendy Z., Višňovský E.; Štandardný postup; Komplexný manažment pacienta so závislosťou od opioidov; MZ SR; 2020; <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-mediciny-drogovych-zavislosti/>
- [7] MZ SR; Národná protidrogová stratégia Slovenskej republiky na obdobie rokov 2021 – 2025 s výhľadom do roku 2030; 10/2021; <https://rokovania.gov.sk/RVL/Material/26538/1>
- [8] NCZI, Účet poistenca, 2020-2021, [Účet poistenca – humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR \(nczisk.sk\)](#)
- [9] WHO; Guidelines for screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection; 2016; [9789241549615_eng.pdf;jsessionid=D57A74EBD9F62EE8A5FFB11588FFE149 \(who.int\)](#)
- [10] ECDC, Facts about Hepatitis C, 2017, <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-c/facts>
- [11] Gazdíkova K. et al., Prevalencia Hepatitídy C v bežnej populácii a v rizikových skupinách na Slovensku, Via pract., 2011, 8 (6): 246–249, Solen, 2011, [8be5fa469a2f6f096b3e54865317e3c7.pdf \(solen.sk\)](#)
- [12] NHS, Overview Hepatitis C, 2021, <https://www.nhs.uk/conditions/hepatitis-c/>
- [13] Paraličová Z., Schréter I.; Štandardný postup, Akútne vírusové hepatitídy; MZ SR; 2021, <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-infektologia/>
- [14] Hrušovský Š, Praktická hepatológia; s. 181-185; Herba; 2015
- [15] Fagioli S. et al.; Management of hepatitis C infection before and after liver transplantation; 2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402292/>
- [16] NICE; Sofosbuvir-velpatasvir for treating chronic hepatitis C [ID921], 03/2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/documents/committee-papers>; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/chapter/4-Committee-discussion>
- [17] WHO; Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs, 2012, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504041>
- [18] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext)
- [19] ÚVZ SR, Imunologický prehľad v Slovenskej republike v roku 2018; s.49; 2018; https://www.uvzsr.sk/docs/info/ip/IP2018_Zaverecna_sprava.pdf
- [20] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov; 10/2022, <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Eplusa; použité v 10/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_sk.pdf
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Pegasys; použité v 10/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_sk.pdf
- [23] EMA; Eplusa; 07/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>
- [24] WHO; Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis; 05/2016; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>

- [25] Krekulová L.; Epidemie virové hepatitidy C v rizikových populacích: diagnostika, léčba a eliminační strategie; Triton; Praha; 2021; s. 74 – 75
- [26] ClinicalTrials.gov; A phase II Trial of Sofosbuvir and GS-5816 for People with Chronic Hepatitis C Infection and Recent Injection Drug Use (SIMPLIFY); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02336139?term=02336139&draw=2&rank=1>
- [27] Horwitz RI, Horwitz SM; Adherence to treatment and health outcomes; Arch Intern Med; 1993 Aug 23;153(16):1863-8. PMID: 8250647; <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/617690>
- [28] Grebely J et al.; Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar;3(3):153-161. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30404-1. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29310928; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310928/>
- [29] Cunningham EB et al.; Reinfection Following Successful Direct-acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Among People Who Inject Drugs; Clin Infect Dis; 2021 Apr 26;72(8):1392-1400. doi: 10.1093/cid/ciaa253. PMID: 32166305; <https://academic.oup.com/cid/article/72/8/1392/5804220?login=false>
- [30] IQWiG; [A20-86] Sofosbuvir/velpatasvir (chronic hepatitis C in children and adolescents) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V ; použité v 11/2022; <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-86.html>
- [31] IQWiG; [A22-26] Sofosbuvir/velpatasvir (chronic hepatitis C in children 3 to < 6 years of age) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; použité v 11/2022; <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-26.html>
- [32] ClinicalTrials.gov; Study to investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection, použité v 11/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03022981?term=03022981&draw=2&rank=1>
- [33] Feld JJ et al.; ASTRAL-1 Investigators; Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection; N Engl J Med; 2015 Dec 31;373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26571066; https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512610?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
- [34] EMA; Assessment report Eplclusa Procedure No. EMEA/H/C/004210/X/0043/G; 25.6.2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eplclusa-h-c-4210-x-43-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [35] ClinicalTrials.gov; A Phase IV Trial of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection; použité v 11/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02498015?term=NCT02498015&draw=2&rank=1>
- [36] IQWiG; Sofosbuvir/velpatasvir (chronic hepatitis C in children and adolescents) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1; 23.12.2020; https://www.iqwig.de/download/a20-86_sofosbuvir-velpatasvir_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [37] EMA; Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation Eplclusa Procedure No. EMEA/H/C/004210/X/0056/G; 11.11.2021; <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eplclusa-h-c-004210-x-0056-g-epar-assessment-report-variation.pdf>
- [38] IQWiG; Sofosbuvir/velpatasvir (chronic hepatitis C in children 3 to < 6 years of age) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1; 12.5.2022; https://www.iqwig.de/download/a22-26_sofosbuvir-velpatasvir_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [39] Frankova et al.; Therapy of chronic hepatitis C in people who inject drugs: focus on adherence; Harm Reduction Journal; 2021; <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-021-00519-y>
- [40] Grebely J et al.; Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1;63(11):1479-1481. doi: 10.1093/cid/ciw579. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27553377; PMID: PMC5106608. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5106608/>
- [41] ClinicalTrials.gov; Monitoring SOF/VEL in Treatment Naive, HCV Participants With Active Infection (MINMON), použité v 11/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03512210?term=03512210&draw=2&rank=1>
- [42] Sood A et al.; Sofosbuvir-velpatasvir single-tablet regimen administered for 12 weeks in a phase 3 study with minimal monitoring in India. Hepatol Int. 2019 Mar;13(2):173-179. doi: 10.1007/s12072-019-09927-6. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30790229; PMID: PMC6418070. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6418070/>
- [43] Teti E. et al.; HCV elimination in active PWID: SOF/VEL as a simple tool to implement a test and treat approach in this vulnerable population; AASLD Hepatology vol. 72 Issue S1 poster 915; 11/2020; <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31579>
- [44] ClinicalTrials.gov; Patient - centered models of HCV Care for People Who Inject Drugs (HERO); použité v 11/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824640?term=NCT02824640&draw=2&rank=1>

- [45] Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku; použité v 11/2022; ID 15099; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/15099>
- [46] Zbierka zákonov Slovenskej republiky; Zákon 363/2011 o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov; použité v 11/2022; <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2011/363/#paragraf-20>
- [47] Šidlo J.; Súdne aspekty užívania/zneužívania psychoaktívnych látok; Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Ústav súdneho lekárstva; 2020; s.54; https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Sudnolekarske_aspekty_uzivan_iazneuzivania_psychoaktivnych_latok.pdf
- [48] Girardin F, Hearmon N, Negro F, Eddowes L, Bruggmann P, Castro E. Increasing hepatitis C virus screening in people who inject drugs in Switzerland using rapid antibody saliva and dried blood spot testing: A cost-effectiveness analysis. *J Viral Hepat.* 2019 Feb;26(2):236-245. doi: 10.1111/jvh.13023. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30338887.; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338887/>
- [49] Nie, Juequan, "Compliance and Treatment Failure of Hepatitis C with Direct-acting Antivirals: A 2-Year Retrospective, Observational Study in Kentucky Medicaid Patients" (2017). Theses and Dissertations--Public Health (M.P.H. & Dr.P.H.). 146. https://uknowledge.uky.edu/cph_etds/146/
- [50] Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.; <https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-technology-assessment-in-health-care/article/abs/harmonization-of-ethics-in-health-technology-assessment-a-revision-of-the-socratic-approach/7CE21FBC676FB4A516F152043800E7AB>
- [51] WHO; Global health sector strategies 2022 – 2030; 18 Jul 2022; <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies>
- [52] EMCDDA; Európska správa o drogách 2021; použité v 12/2022; https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_SK_03.pdf
- [53] OZ Odysseus; Výročná správa 2021; <https://www.ozodyseus.sk/files/vyroczna-sprava-2021.pdf>
- [54] WHO, Access to hepatitis C testing and treatment for people who inject drugs and people in prisons — a global perspective; 04/2019; https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19_6
- [55] Zbierka zákonov Slovenskej republiky; Ústava SR; použité v 12/2022; <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/1992/460/20210101>
- [56] NCZI; Medzinárodná klasifikácia chorôb; použité v 12/2022; <https://data.nczisk.sk/old/infozz/mkch/mkch-10/cast0500.pdf>
- [57] UNODC; International Standards for the Treatment of Drug Use Disorders; 03/2016; https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_59/ECN72016_CRP4_V1601463.pdf
- [58] WHO; Social determinants of health; použité v 12/2022; https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1
- [59] WHO; World Health Assembly, 62. (2009). Reducing health inequities through action on the social determinants of health; 05/2009; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/2257>
- [60] EMCDDA; Increasing access to hepatitis C testing and care for people who inject drugs; 2021; https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13961/TDMA21002ENN_002.pdf
- [61] Childs E, Assoumou SA, Biello KB, Biancarelli DL, Drainoni ML, Edeza A, Salhaney P, Mimiaga MJ, Bazzi AR. Evidence-based and guideline-concurrent responses to narratives deferring HCV treatment among people who inject drugs. *Harm Reduct J.* 2019 Feb 11;16(1):14. doi: 10.1186/s12954-019-0286-6. PMID: 30744628; PMCID: PMC6371610. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6371610/>
- [62] Goodyear T, Brown H, Browne AJ, Hoong P, Ti L, Knight R. "I want to get better, but...": identifying the perceptions and experiences of people who inject drugs with respect to evolving hepatitis C virus treatments. *Int J Equity Health.* 2021 Mar 19;20(1):81. doi: 10.1186/s12939-021-01420-7. PMID: 33740984; PMCID: PMC7977167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977167/>
- [63] Hickman M, Martin NK, Huxtable R. Hepatitis C virus prevention and treatment prioritization-ethical, economic and evidential dimensions of early rather than delayed treatment for people who inject drugs. *Addiction.* 2017 Feb;112(2):201-203. doi: 10.1111/add.13521. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27514647; PMCID: PMC5233591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233591/>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivá sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy

<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 nevkladajte 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	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	Ambulantný lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte): Hepatológ
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Normalizácia klinického a laboratórneho nálezu
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	2. SVR
3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	3. áno

predmetného ochorenia na Slovensku?	
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. Nevieťm upresniť 2.
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. Klinicky, laboratórne 2. Laboratórne, zobrazovacie 3. áno 4. symptomatická
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, osoby závislé na užívaní návykových látok (drogy)
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.	
G0009	Špecialista, heptológ, infektológ

Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • Nepoznám •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Dostupnosť hodnoteného lieku pre všetkých pacientov, ktorí spĺňajú indikačné kritériá • • • • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka B

Liečivá sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy

<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. • 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	[REDACTED]
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. Za relevantné ukazovatele považujem: ústup únavy, zlepšenie zdravotného stavu 2. Za významnú odpoveď na liečbu považujem: vymiznutie vírusovej nálože- SVR 3. Liečivo má významný klinický prínos, a to hlavne jednoduchosťou liečby a dobrou toleranciou
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. Očakávame 3000-4000 2. Predpokladám, že vhodné by bolo predovšetkým pre deti s CHC nad 3 roky života, drogovovo závislí jedinci, pacienti s pokročilou fibrózou aj kompenzovanou cirhózou pri CHC
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. Ochorenie je diagnostikované náhodne pri záchypte zvýšených pečeňových testov a následne riešené v rámci diferenciálnej diagnostiky – predovšetkým v predoperačnom vyšetrení. 2. Glecaprevir/ pibrentasvir -Maviret, transplantácia pečene v pokročilom štádiu dekompenzovanej cirhózy 3. Vypracovanie nových ŠDP je v príprave. Liečba však vždy je realizovaná vo všetkých centrách na základe aktuálnych Odporúčaní Európskej spoločnosti pre liečbu pečeňových ochorení (EASL 2020). V súčasnosti sa uplatňuje liečba priamo účinkujúcimi antivirotikami /skr, -DAA) s najvyššou účinnosťou takmer 99% , trvalou stratou virémie. (SVR-sustain virologic respond). 4. Pri genotype G3, poruche metabolizmu lipidov – dlhodobo silymarín vo vyšších dávkach
B0004	

Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Aktuálne drogový závislí pacienti a dlžníci na zdravotnom poistení
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 je.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liek by mal predpisovať iba lekár so špecializáciou v odbore prenosné choroby alebo hepatológia a dlhoročnou praktickou skúsenosťou s liečbou chronických hepatítid
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Nemožnosť liečby drogový závislým pacientom a dlžníkom na zdravotnou poistení, tiež bezdomovci • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Navrhujeme vynechať, resp skrátiť podmienku abstinencie návykových látok počas liečby CHC, nakoľko sú potenciálne najčastejší zdroj infekcie • Získať dôveru pacienta, čo predstavuje mať dostatočný časový priestor v ambulancii na komunikáciu s pacientom • Zainteresovať do podpory v liečbe aj psychológov i psychiatrov, ako aj príbuzných dispenzarizovaných pacientov • Nutnosť vzdelávania odbornej i laickej verejnosti v danej problematike • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka D

Liečivá sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy

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 nevkladajte 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	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	Primár [REDACTED]
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

<p>B0002</p> <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 štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neprogresia do cirhózy pečene a následne hepatocelulárneho karcinómu, neprítomnosť relapsu HCV, relevantné pri infekcii HCV sú virologické výsledky – trvalá virologická odpoveď 2. Neprogresia do cirhózy pečene a následne hepatocelulárneho karcinómu, relevantné pri infekcii HCV sú virologické výsledky – trvalá virologická odpoveď 3. áno
--	--

<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. 1-2 detskí pacienti za rok 2. nie
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nepoužíva sa 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. Laboratórne – virologická diagnostika PCR 2. pre deti od 3 rokov je v súčasnosti k dispozícii pangentypová liečba na žiadosť o schválenie ZP 3. Zastarané odborné usmernenie 4. Individuálne postupy
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Infektológ – infektologická ambulancia</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Drogovo závislí</p>
<p>F0007</p> <p>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>nie</p>
<p>G0009</p>	<p>Infektológ pri diagnostikovaní ochorenia</p>

Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Pangenotypový režim – prínos pre liečbu chronickej VHC aj v pediatrickej populácii • Z epidemiologického a ľudského hľadiska vhodná liečba aj drogovovo závislých pacientov • • • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka C

Liečivá sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy

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 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.
- 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	Vedúci lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" 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. Dostupnosť v reálnej praxi a účinnosť a bezpečnosť liečby 2. Zlepšenie dĺžky prežívania a kvality života pacientov 3. áno
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. Modelovaná prevalencia infekcie HCV v SR je 0.2%, mnoho z nich sú už vyliečení, takže sa jedná maximálne o niekoľko stovák pacientov 2. Práve HCV infekcia sa vyskytuje najviac v populácii väzňov, a abúzerov intravenózných drog, či už aktívnych alebo aj neaktívnych s anamnézou užívania iv drog v minulosti
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nemám vedomosť o tom, že je užívané nad rámec SPC (Liek Eplusa)
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 líniiach)	1. Choroba je diagnostikovaná pri odbere krvi so stanovením anti HCV protilátok, a potvrdené HCV RNA PCR testom z krvi 2. V súčasnosti máme dva lieky, ktoré dokážu vyliečiť HCV infekciu – Eplusa a Maviret, používajú sa v cca rovnakej miere, sú porovnateľne účinné (cca 95%). 3. Existujú ŠDTP definované Európskou asociáciou pre štúdium pečene, ktoré naša odborná verejnosť adoptovala za svoje a rešpektuje a dodržiava ich (ak to neodporuje indikačným obmedzeniam daným slovenskou legislatívou – kategorizácia liekov)

nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	4. Úspešnosť lieku Epclusa je vysoká (cca 95%), po zlyhaní je možné použiť druhú líniu, ktorou je liek Výsev, prípadne alternatívou je Maviret
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Ambulantne, administruje ho lekár so špecializáciou hepatológia, infektológia, je sústredená v schválených centrách.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, sú to pacienti, ktorí nemajú formálne potvrdenie o abstinencii od drog a vyliečení od závislosti, u ktorých indikačné obmedzenie regulátora v SR túto liečbu neumožňuje, ďalej sú to ľudia, ktorí majú dlh na zdravotnom poistení, a vzhľadom na potrebný súhlas ZP, ktorých liečbu zdravotné poisťovne neschvaľujú.
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.	V tomto konkrétnom prípade sú výzvy najmä v tom, že aby sa dosiahla maximálna účinnosť liečby, pacient musí liečbu užívať 8 až 12 týždňov bez prerušenie. Nemyslím si, že skutočnosť, že niekto je užívateľ drog (súčasný, alebo minulý) znamená etickú prekážku. Závislosť je uznávaná ako choroba ako taká, takže ak sa ustráži užívanie lieku v potrebnom trvaní aj napriek závislosti, pravdepodobnosť efektu liečby je vysoká. Efekt liečby nepocíti len pacient (zlepšenie prežívania, oddialenie alebo zabránenie cirhózy, karcinómu pečene, mnohých ďalších chorobných stavov, zlepši sa kvalita života), ale aj celá spoločnosť (pretrhne sa niť šírenia vírusu).
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Lekár skúsení s liečbou HCV infekcie (z centier) po splnení indikačných obmedzení (infekcia HCV) a vylúčení kontraindikácií liečby, a správnom odhade dostatočnej compliance ku liečbe tých 8-12 týždňov.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Liečba HCV infekcie dvoma dostupnými režimami (Epclusa, Maviret) je u ľudí s anamnézou drogových závislostí nemožná, pokiaľ nesplnia podmienku 12 mesačnej abstinencie (4x negatívny test á 3 mesiace), a vyliečenia zo závislosti (zhodnotenie psychiatrom s písomným potvrdením) • SR je už posledná krajina v EÚ, ktorá túto podmienku uplatňuje a vyžaduje pri úhrade liečby • Táto podmienka je reálnou prekážkou z procesných dôvodov (prax psychiatrov nie je na to zameraná, z povahy samotného odboru zvyčajne nevydávajú potvrdenia o „úspešnosti“ liečby), poskytovateľ liečby HCV infekcie (hepatológ alebo infektológ) nemá túto podmienku pod kontrolou a stráca dočasne získanú dôveru pacienta, pacienti sa následne strácajú nevyliečení. 	

- Liečba týchto pacientov má však obrovský význam pre nich samých (prevencie cirhózy, nádoru pečene plus koncept závislosti (aj v minulosti) ako choroby by ich z etického hľadiska nemal diskriminovať) a celú spoločnosť (viď WHO cieľ/program eliminácie HCV infekcie do roku 2030 a jeho ráció)
-

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo sofosbuvir a velpatasvir (liek EPCLUSA) na liečbu chronickej hepatitídy C

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Šanca pre pečeň
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	Pacientska organizácia združujúca pacientov s ochorením pečene.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Diskusiou.

Život s ochorením

A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval	Áno. Áno, infektológa a hepatológa.
---	--

vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	Zo začiatku príbuzní a neskôr profesionálni opatrovatelia.
Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	Krvné testy a sonografia/elastometria pečene. Individuálne.
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krvné testy, sonografia/elastometria pečene. Infektológ a hepatológ. 2. DAA 3. NÚ nauzea, ekzém, ale v porovnaní s predchádzajúcou liečbou interferónmi sú nežiaduce účinky oveľa viac tolerovateľné.

<p>prijímaní a tolerovaní liečby)?</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Áno, drogovu závislí pacienti. Podmienkou hradenej liečby u drogovu závislých pacientov je nevyhnutný dôkaz aspoň 1 ročnej abstinencie doloženej nálezom psychiatra a výsledkami toxikologického vyšetrenia (počas liečby v trojmesačných intervaloch). Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Zrušiť preskripčné obmedzenie.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Očakáva, že sa vylieči z ochorenia za relatívne krátky čas a počas liečby nebude mať výrazné obmedzenia vo svojom živote. Vyliečenie z choroby a návrat do normálneho života. Pacient vidí len výhodu v rozšírení palety dostupných liekov.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nie.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>n/a</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>n/a</p>

H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	n/a
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Výrazne ho neobmedzuje.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Predpokladáme zmenu k lepšiemu.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Len prínosy – perorálna forma, vhodná dávkovacia schéma, málo nežiaducich účinkov.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	Nie. n/a
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • • • • • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

SDR sme v procese hodnotenia liečiv sofosbuvir a velpatasvir v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej emailovej žiadosti o vysvetlenie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné znenie a dokumenty žiadosti a odpovede je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o vysvetlenie číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 29.11.2022	Dátum odpovede: 01.12.2022	
Žiadali sme o vysvetlenie výpočtu nákladov na liečbu CHC bez risk sharingovej schémy v časti farmakoekonomického rozboru č. 7. Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia. O vysvetlenie sme žiadali vzhľadom na skutočnosť, že k žiadosti nebola samostatne priložená analýza dopadu na rozpočet a vysvetlenie výpočtu nebolo uvedené ani vo FER lieku.	DR poskytol model výpočtu nákladu vo forme Excel dokumentu aj s vysvetlením výpočtu.	Odpoveď akceptujeme.