

Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pacientov s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 28452, 28453, 28454; ATC skupina: B02BX06; ŠÚKL kód: 7245C, 7246C, 7247C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 06.09.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Ing. Kristína Kráľovičová

Autori: Mgr. Nina Kráľovič

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo emicizumab (Hemlibra) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 29.04.2023. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.4.2023), t.j. termín 06.09.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Hemlibra aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Hemlibra je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Hemlibra zverejn

Problematika:

Hemofília je pomerne vzácne dedičné ochorenie, ktoré sa prejavuje poruchou zrážania krvi. Pacienti s hemofíliou krvácajú po poranení alebo pri operácii dlhšie ako zdraví ľudia. Môže u nich dochádzať aj k spontánnemu krvácaniu do kĺbov alebo svalov, ktoré sa objavuje bez zjavnej príčiny, či po malom úraze. V niektorých prípadoch môže byť však krvácanie i život ohrozujúce, hlavne vtedy, keď zasahuje centrálny nervový systém, tráviaci trakt alebo dýchacie cesty.

Najčastejším typom hemofílie je hemofília A (HA), ktorá predstavuje 85 % všetkých pacientov s hemofíliou. HA vedie k nedostatočnej tvorbe koagulačného faktora VIII (FVIII). Závažnosť krvácania závisí od formy hemofílie. U pacientov s ľahkou a stredne závažnou formou hemofílie sú krvácavé stavy najčastejšie spojené s úrazmi a chirurgickými zákrokmi. U ťažších hemofilikov častokrát dochádza ku krvácaniu, ktoré sa označuje ako spontánne, bez zjavnej príčiny. Približne u 30% pacientov sa vyvinú inhibítory proti FVIII, ktoré neutralizujú podávaný FVIII a robia liečbu neúčinnou. Hemofília A je aktuálne nevyliciteľné ochorenie. Bez liečby vedie krvácanie do kĺbov a svalov ku vzniku degeneratívnych zmien v kĺboch a k atrofii svalstva (najmä končatinového). Existujúca nekuratívna liečba sa preto zameriava na prevenciu a liečbu akútneho krvácavého stavu (profylaktická liečba) a elimináciu inhibítora, čím prispieva k zvýšeniu kvality života pacientov s predmetným ochorením.

Nekuratívne liečivo emicizumab (liek Hemlibra) je určené pre pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítormi faktora VIII a s ťažkou hemofíliou (vrodený nedostatok faktora VIII, FVIII < 1 %) bez inhibítora faktora VIII. EMA¹ schválila použitie lieku Hemlibra v krajinách Európskej únie v 02/2018 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Hemlibra do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 29.4.2023 a žiada o kategorizáciu balení veľkosti 30 mg/ml injekčný roztok (sol inj 1x1 ml/30 mg); 150 mg/ml injekčný roztok (sol inj 1x0,4 ml/60 mg); 150 mg/ml injekčný roztok (sol inj 1x0,7 ml/105 mg). Predmetom tohto hodnotenia je indikácia profylaxie krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • Hemofília A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII • MKCH-10²: D66. • MeSH³: Hemophilia A Populácia podľa EMA • Rutinná profylaxia krvácajúcich epizód u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII): ○ s inhibítorm faktora VIII ○ bez inhibítora faktora VIII, ktorí majú ťažké ochorenie (FVIII < 1 %) alebo stredne ťažké ochorenie (FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) so závažne krvácajúcim fenotypom. • Hemlibra sa môže používať vo všetkých vekových skupinách. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • Profylaxia krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ) • Navrhovaný spôsob úhrady: I
Intervencia (z angl. Intervention)	Emicizumab • Humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 s bišpecifickou štruktúrou, ktorá sa viaže na FIXa a FX, čím tým napodobuje kofaktorovú funkciu FVIII u pacientov s hemofíliou A s inhibítorm alebo bez inhibítora. • Emicizumab sa podáva formou subkutánnej injekcie. Nasycovacia dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, alebo 3 mg/kg raz za dva týždne, alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne. MeSH: emicizumab
Komparátor (z angl. Control)	Koagulačný faktor VIII • pdCFC sú koncentráty faktora odvodené z plazmy • rCFC sú koncentráty faktora vyrábané rekombinantnou technológiou • rCFC-EHL sú koncentráty faktora vyrábané rekombinantnou technológiou s predĺženým polčasom rozpadu (EHL⁴ faktory) Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pri hemofílii A bez inhibít

	HRQoL merané cez EQ-5D-5L⁵, Haem-A-QoL⁶, Haemo-QoL-SF6⁷ Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: - nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: - nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) – štandardizovaný dotazník na zhodnotenie kvality života v súvislosti so zdravím. Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén, pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov, výsledkom je päťciferný kód

⁶ Haem-A-QoL (z angl. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults) – dotazník na zhodnotenie kvality života dospelých s hemofíliou. Dotazník obsahuje 10 domén, výsledkom je skóre 0-100, kde nižšie číslo znamená lepšiu kvalitu života

⁷ Haemo-QoL-SF (z angl. Haemophilia-Quality of Life-Short Form) – skrátený dotazník na zhodnotenie kvality života detí a adolescentov s hemofíliou. Obsahuje 35 otázok, výsledkom je skóre 0-100, kde nižšie číslo znamená lepšiu kvalitu života

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁸, WFH⁹ a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL¹⁰)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹¹, IQWiG¹², CADTH¹³, HAS¹⁴, ZIN¹⁵)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁸ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁹ [WFH](#) z angl. World Federation of Hemophilia.

¹⁰ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹¹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹² [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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