

Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pacientov s hemofíliou A s inhibítorom 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: Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Ing. Kristína Kráľovičová

* 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 zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 6.9.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28452>; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28453>; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28454>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Hemlibra. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

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 akútnych krvácajúcich stavov (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 hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítormi faktora VIII.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo emicizumab (liek Hemlibra) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s hemofíliou A účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo emicizumab (liek Hemlibra) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva emicizumab (liek Hemlibra)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza - Hemofília A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom faktora VIII - MKCH-10²: D66. - MeSH³: Hemophilia A Populácia podľa EMA - Rutinná profylaxia krvácaných epizód u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII): - s inhibítorom faktora VIII - bez inhibítora faktora VIII, ktorí majú ťažké ochorenie (FVIII < 1 %) alebo stredne ťažké ochorenie (FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) so závažne krvácaným fenotypom. - Hemlibra sa môže používať vo všetkých vekových skupinách. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: - Profylaxia krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorom 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 inhibítorom 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)	aPCC - Koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (z angl. activated prothrombin complex concentrate) - Liek FEIBA obsahuje plazmatický proteín s aktivitou obchádzajúcou inhibítor koagulačného faktora (z angl. Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) a faktory II, IX, X, VIIa a ďalšie zložky. - Dávkovanie je individuálne, pri profylaxii sa odporúča sa podávať 70 – 100 U/kg telesnej hmotnosti každý druhý deň. DR predpokladá 3,5 aplikácií za týždeň v dávke 85 U/kg. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pri hemofílii A bez inhibítora na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: prothrombin complex concentrates
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival)- celkové prežívanie Morbidita ABR (z angl. annualised bleeding rate) – ročný výskyt epizód krvácania HJHS (z angl. hemophilia joint health score) – skóre zdravia kĺbov pri hemofílii Kvalita života

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov (D50-D89)

³ Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	HRQoL merané cez EQ-5D-5L⁴, Haem-A-QoL⁵, Haemo-QoL-SF⁶, Adapted InhibQoL⁷ 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

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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

⁷ Adapted InhibQoL (z angl. Health-Related Quality of Life in Haemophilia Patients with Inhibitors) – dotazník na zhodnotenie kvality života pre pacientov vo veku < 12 rokov s hemofíliou s inhibítorom, ktorý zahŕňa aspekty záťaže opatrovateľa

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 und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹³ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁴ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁵ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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