

Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

28452, 28453, 28454

ATC skupina:

B02BX06

ŠÚKL kód:

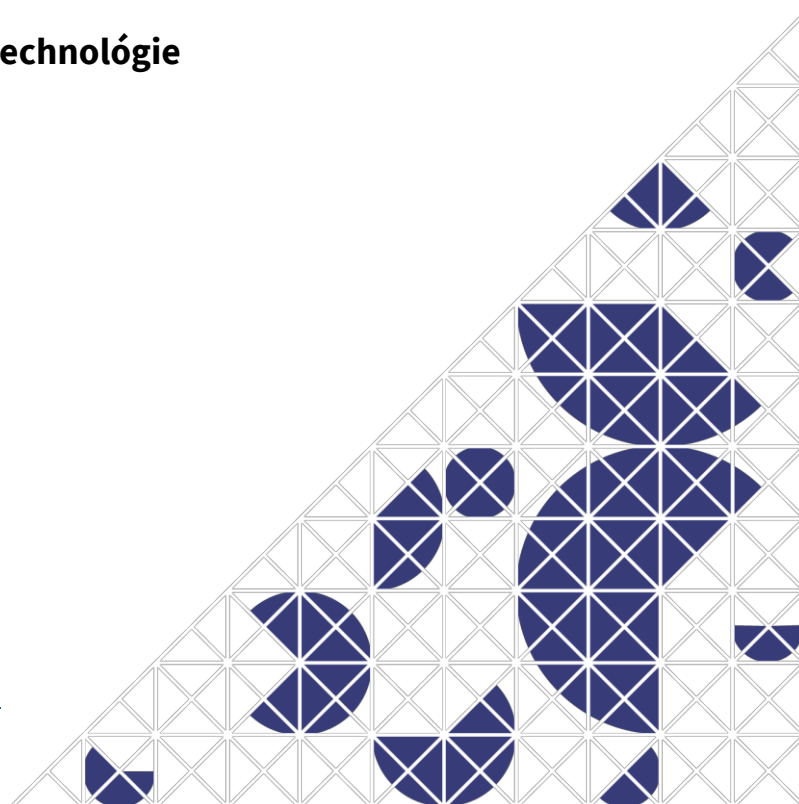
7245C, 7246C, 7247C

Publikované dňa:

4.10.2023

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 42B/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
História hodnotenia	10
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť	27
4.3. Bezpečnosť	34
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	37
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	41
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	41
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	52
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	55
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	57
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	57
6.2. Základný scenár predložený DR	57
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	58
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	62
7.1. Etická analýza	62
7.2. Organizačné aspekty	63
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	63
7.4. Právne aspekty	64
8. Zdroje	67
9. Apendix	72
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	72
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	80
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	80

9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov	84
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	85
9.6. Validita klinických štúdií.....	89

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Závažnosť hemofílie podľa koncentrácie faktora zrážania VIII	18
Tabuľka 3: Podiel pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII liečených profylakticky podľa DR	23
Tabuľka 4: Počet pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII vo všetkých vekových skupinách liečených FVIII profylakticky (podľa údajov z Národného hemofilického centra za rok 2022)	23
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v NMA.....	30
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA	31
Tabuľka 8: Výsledky NMA Reyes et al.	32
Tabuľka 9: Bezpečnosť v klinickej štúdií HAVEN 3	35
Tabuľka 10: Prehľad kvality života v ekonomickom modeli podľa liečebného ramena	46
Tabuľka 11: Dávkovanie jednotlivých intervencií použité v modeli	47
Tabuľka 12: Náklady na jednotku použité v modeli	47
Tabuľka 13: Ročné náklady na liečbu v jednotlivých ramenách podľa DR	47
Tabuľka 14: Náklady na jednotku v scenári NIHO	48
Tabuľka 15: Priemerný náklad na jednotku a náklad na rok v scenári NIHO	48
Tabuľka 16: Zastúpenie preparátov FVIII v liečbe on demand	49
Tabuľka 17: Výpočet odpadu na nespotrebované balenia podľa váhy pacientov	51
Tabuľka 18: Výsledky scenára predloženého DR – mix komparátorov	52
Tabuľka 19: Výsledky scenára predloženého DR - komparátory jednotlivo	53
Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO.....	55
Tabuľka 21: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	56
Tabuľka 22: Odhadované počty nových pacientov podľa DR v populácii ťažkej HA bez inhibítora FVIII.....	57
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, zaradenie od 01/2024	58
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zaradenie od 01/2024	58
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, zaradenie od 02/2024,rozpočítané na roky	60
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, zaradenie od 02/2024, rozpočítané na obdobia	61
Tabuľka 27: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA Reyes et al.	89

Obrázky

Obrázok 1: Profylaktická liečba hemofílie podľa Odborného usmernenia MZ SR	21
Obrázok 2: Prehľad kohort v non-intervenčnej štúdií, vhodní pacienti z NIS mohli byť zaradení do klinického programu HAVEN.....	28
Obrázok 3: Dizajn štúdie HAVEN 3.....	29
Obrázok 4: Sieť NMA v základnom scenári.....	30
Obrázok 5: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramenách A, B, C	33
Obrázok 6: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramene D porovnané s výsledkami z NIS u tých istých pacientov.....	34
Obrázok 7: Bezpečnosť v klinickej štúdií HAVEN 3 v ramenách s profylaxiou EMI.....	36
Obrázok 8: Schéma Markovovho modelu s dvomi stavmi pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora.....	43

Použité skratky

ABR	Annualised Bleeding Rate – ročná miera krvácania
ABR-AB	Annual Rate of All Bleeds – ročná miera všetkých epizód krvácania
ABR-JB	Annual Rate of Joint Bleeds – ročná miera epizód krvácania do kĺbu
ABR-SB	Annual Rate of Spontaneous Bleeds – ročná miera spontánných epizód krvácania
ABR-TB	Annual Rate of Treated Bleeds – ročná miera liečených epizód krvácania

ABR-TJB	Annual Rate of Target Joint Bleeds – ročná miera epizód krvácania do cieľového kĺbu
ADR	Adverse Drug Reactions – nežiaduce reakcie na liek
AE	Adverse Events – nežiadúce udalosti
aPTT	Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
BU	Bethesda Unit - Bethesdova jednotka
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CFC	Clotting Factor Concentrate - koncentrát faktorov zrážania
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
CrI	Credible Interval – interval dôveryhodnosti
ČR	Česká republika
DPH	Daň z pridanej hodnoty
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Evidence-based medicine – medicína založená na dôkazoch
EHA	European Hematology Association
EHL	Extended Half-life – koncentráty faktorov zrážania s predĺženým biologickým polčasom
EHTC	Európske hemoflické liečebné centrum
EMA	European Medicines Agency – Európska lieková agentúra
EMI	Emicizumab
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels – Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií, 5 úrovni odpovede
EU	European Union – Európska únia
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies – Európska sieť HTA agentúr
FDA	Food and Drug Administration
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FVIII	Koagulačný faktor VIII
HA	Hemofília A
HC	Hemofilické centrum
HJHS	Hemophilia Joint Health Score - skóre zdravia kĺbov pri hemofílii
HR	Hazard Ratio – pomer rizík
HRQoL	Health Related Quality of Life – kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
i.v.	Intravenózne
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio – Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
ITT	Intention To Treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IU	International Units – medzinárodné jednotky
KHaT	Kliniky hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin
UNB	
MeSH	Medical Subject Heading – nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MM	Markovov model
MRI	Magnetic Resonance Imaging – zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCT	National Clinical Trial number – identifikačné číslo štúdie
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií

NHC	Národné hemofilické centrum
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIS	Non-intervenčná štúdia
NMA	Network Meta Analysis – sieťová metaanalýza
OD	On Demand - epizodicky
OS	Overall Survival – celkové prežívanie
p	p-value – p-hodnota
pdCFC	plazmatické koncentráty faktorov zrážania
PICO	Population Intervention Control Outcomes – populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PT	Protrombin Time - protrombínový čas
PwHA	Osoba s hemofiliou A
Q2W	Raz za 2 týždne
Q4W	Raz za 4 týždne
QALY	Quality-Adjusted Life Year – Rok života v štandardizovanej kvalite
QW	Raz týždenne
rCFC	rekombinantné koncentráty faktorov zrážania
RCTs	Randomised Controlled Trials – randomizované kontrolované štúdie
RR	Rate ratio
RTG	Röntgen
s.c.	Subkutánne
SA	Sensitivity Analysis - analýza citlivosti
SHL	Standard Half-life - koncentráty faktorov zrážania so štandardným polčasom
SHZ	Slovenské hemofilické združenie
SMR	Standardized Mortality Ratio – štandardizovaná miera úmrtnosti
sol inj	injekčný roztok
SPC	Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SSHT	Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEC	Technológia
USG	Ultrasonografia
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WFH	World Federation of Hemophilia – Svetová hemofilická federácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa, zdravotné poistenie

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Hemlibra (liečivo emicizumab) v indikácii profylaxie krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII, pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ €/mg, čo zodpovedá ■■■ % zľavy za jednotlivé balenia** voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. Výsledok je spojený s nízkou neistotou, že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti, z toho dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy).

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hemofília A (HA) je vrodené ochorenie, prejavujúce sa poruchami zrážanlivosti krvi a krvácaním, v dôsledku nedostatku faktora zrážania FVIII (FVIII). Viac ako polovica pacientov má ťažkú formu ochorenia s častým spontánnym krvácaním. Ochorenie má negatívny dopad na kvalitu života, pri krvácaní predstavuje riziko ohrozenia života. Opakované krvácanie do kĺbov vedie k ich poškodeniu. Liečba v súčasnosti spočíva v nahradení chýbajúcich faktorov zrážania. Preparáty s obsahom koncentrátov FVIII je potrebné aplikovať intravenózne, pri profylaktickej liečbe často niekoľkokrát týždenne, čo môže byť u pacientov s obmedzeným žilovým prístupom problematické. S aplikáciou FVIII sa spája aj riziko rozvoja inhibítora FVIII, ktoré vedú k zníženej účinnosti podávanej faktorovej liečby.
- Hodnotený liečebný režim:
 - EMI = emicizumab
- Komparátormi sú režimy:
 - pdCFC = koncentráty faktorov zrážania s krátkym biologickým polčasom získané z ľudskej plazmy
 - rCFC = koncentráty faktorov zrážania s krátkym biologickým polčasom získané rekombinantnou technológiou
 - EHL = koncentráty faktorov zrážania s predĺženým biologickým polčasom získané rekombinantnou technológiou

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Klinické dôkazy naznačujú, že profylaxia EMI znižuje riziko krvácania oproti profylaxii preparátmi s obsahom FVIII. Výsledky sú však spojené s veľkou neistotou kvôli problému v internej ako aj externej validite prezentovaných dôkazov.**
- **Nepriame porovnanie naznačilo v základom scenári a väčšine analýz citlivosti štatisticky významné zníženie rizika krvácania pri profylaxii EMI oproti epizodickej liečbe FVIII aj oproti profylaxii FVIII.**
 - Zníženie miery krvácania voči profylaxii FVIII predstavovalo pri profylaxii EMI 1,5 mg/kg raz týždenne 64 % (RR = 0,36; 95 % CrI 0,13 – 0,95) a pri profylaxii EMI 3 mg/kg raz za dva týždne 69 % (RR = 0,31; 0,11 – 0,84).
 - **Výsledok z nepriameho porovnania je spojený s veľkou neistotou vzhľadom na malý počet zahrnutých štúdií, rozdielnu definíciu sledovaného ukazovateľa krvácania, chýbajúce preparáty FVIII (porovnanie obsahovalo len niekoľko preparátov rCFC a 1 preparát EHL) a limitovanú prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.**
- **Intraindividuálne porovnanie naznačilo zníženie miery krvácania u pacientov na profylaktickej liečbe EMI oproti predchádzajúcej profylaxii FVIII u rovnakých pacientov.**
 - Pacienti mali výskyt ročného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 1,0 – 2,3) pri profylaxii EMI oproti 4,8 (3,2 – 7,1) pri profylaxii FVIII, čo predstavuje zníženie miery krvácania o 68 % v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51).

- **Prínos profylaxie EMI oproti profylaxii FVIII na základe intraindividuálneho porovnania je vzhľadom na povahu analýzy spojený s veľkou neistotou.** Konkrétne preparáty FVIII a ich pôvod (plazmatické, rekombinantné) neboli v štúdiách NIS a HAVEN 3 uvedené.
- Porovnanie účinnosti EMI s rôznymi typmi preparátov (pdCFC, rCFC a EHL) nie je dostupné. Vzhľadom na mechanizmus účinku FVIII a odporúčaný individuálny výber konkrétnych preparátov pre daného pacienta, **NIHO predpokladá, že pri odporúčanom, resp. vhodne nastavenom dávkovaní FVIII pre konkrétneho pacienta, je klinická účinnosť medzi pdCFC, rCFC a EHL porovnateľná.**
- Za prínos profylaxie EMI v kvalite života možno považovať menej časté podávanie a subkutánny spôsob aplikácie na rozdiel od častejšieho intravenózneho podávania koncentrátov FVIII.
- **Klinický prínos pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov oproti profylaxii FVIII nebol dokázaný.**
- **Bezpečnostný profil lieku Hemlibra je celkovo priaznivý vo všetkých vekových skupinách,** najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli reakcie na podania injekcie, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. Nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII počas profylaxie EMI. Dáta o bezpečnosti profylaxie EMI v porovnaní s profylaxiou FVIII v populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora nie sú dostupné.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Emicizumab v NIHO nastavení pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur/mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol EMI voči mixu komparátorov ICUR na úrovni [redacted] €/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Prístup váženia nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečby komparátormi považujeme za neakceptovateľný z dôvodu veľkých rozdielov v nákladoch jednotlivých typov preparátov. Pri porovnaní EMI voči komparátorom jednotlivo dosahuje EMI voči pdCFC ICUR [redacted] €/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava [redacted] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární, aby bola dosiahnutá nákladová efektívnosť voči komparátoru pdCFC. DR požadovaná úhrada vo výške [redacted] €/mg predstavuje zľavu vo výške [redacted] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární za jednotlivé balenia lieku Hemlibra.
 - V predloženej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Všetky úpravy vykonané NIHO sú diskutované v časti 5.3.2.
 - **Podľa NIHO nastavenia dosahuje EMI ICUR vo výške**
 - **23,7 milióna €/QALY v porovnaní s pdCFC,**
 - 17,9 milióna €/QALY v porovnaní s rCFC,
 - 2,1 milióna €/QALY v porovnaní s EHL,
 - pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY,
 - EMI dosahuje klinický prínos voči každému z komparátorov na úrovni + [redacted] QALY.

Aby bol liek Hemlibra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada by mohla byť maximálne vo výške [redacted] €/mg, teda:

- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 831,53 eur,
- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 652,69 eur,
- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 6 384,41 eur.

Výsledok je spojený s nízkou neistotou, že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti, z toho dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy).

- **NIHO uvádza aj alternatívny informatívny scenár,** nakoľko DR, Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy (SSHT), Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitetnej nemocnice Martin a Odborník A nesúhlasili s porovnaním EMI osobitne voči pdCFC. V prípade, že by boli ponechané všetky ostatné zmeny vykonané NIHO, **ICUR voči rCFC by bol na úrovni 17,9 milióna €/QALY,** pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Aby bol liek Hemlibra v tomto scenári nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, mala by byť **úhrada maximálne vo výške [redacted] €/mg,** teda:

- ■■■ za balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 831,53 eur,
- ■■■ € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 652,69 eur,
- ■■■ € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 384,41 eur.

Nezahrnutie komparátora pdCFC nepovažuje NIHO za metodicky správne. Svetová hemofilická federácia (WHF z angl. World Federation of Hemophilia) nevyjadrila preferenciu v používaní rCFC voči pdCFC a považuje ich za klinicky ekvivalentné. Podľa SSHT je použitie rôznych typov koncentrátov FVIII (pdCFC, rCFC, EHL) ako aj nefaktorových liečiv (EMI) akceptované a všetky možnosti sa považujú za adekvátne. Odborník A vidí význam podania prvých 50 – 75 dávok pdCFC u predtým neliečených pacientov, až následne prechod na rCFC. Napriek trendu postupného prechodu pacientov na rCFC a EHL, preparáty pdCFC sú v slovenskej klinickej praxi aktuálne stále značne využívané, podľa údajov Národného hemofilického centra za rok 2022 bolo nimi v populácii ťažkej HA bez inhibítora profylakticky liečených 41 % pediatrických a 34 % dospelých a dospelievajúcich pacientov (≥ 12 rokov). NIHO uskutočňuje výber komparátorov v súlade s §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. a s §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z.

Pre vylúčenie pdCFC z komparátorov by bolo nutné upraviť indikačné obmedzenie EMI. Na základe vyjadrenia Odborníka A by sa mohlo zdať ako možnosť obmedziť indikáciu EMI na podanie až po 75 dávkach pdCFC. Takáto a každá ďalšia úprava však nezodpovedá medzinárodným odporúčaniam ani odbornému usmerneniu MZ SR na liečbu pacientov s hemofiáliou.

Dopad na rozpočet

- Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárna úhrada VZP za liek Hemlibra v indikácii profylaxie krvácania u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII by predstavovala v tretí rok od kategorizácie ■■■ mil. eur a čistý dopad lieku Hemlibra by bol vo výške ■■■ mil. eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne vysokú, spočíva najmä v odhade počtu pacientov, vývoja penetrácie lieku Hemlibra, zastúpenia pacientov v populácii detí a dospelých a zastúpenia nahrádzanej liečby.

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.).

História hodnotenia

NIHO hodnotil v hodnotení č. 22B/2022 žiadosť o zaradenie lieku Hemlibra do ZKL v rovnakej indikácii aká je predmetom tohto hodnotenia. NIHO publikoval hodnotenia č. 22A/2022 (indikácia profylaxia u pacientov s HA s inhibítorom FVIII) a č. 22B/2022 (indikácia profylaxia u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII) v 02/2023. Záverom hodnotenia č. 22B/2022 bolo nevyhovieť žiadosti o kategorizáciu lieku Hemlibra, keďže DR nepreukázal nákladovú efektívnosť emicizumabu voči všetkým relevantným komparátorom. DR ani po výzve nedodal porovnanie sa voči pdCFC.

DR v 03/2023 vzal svoju žiadosť o zaradenie lieku do ZKL späť, pričom v 04/2023 opätovne podal žiadosť o zaradenie v oboch indikáciách. DR zahrnul komparátor pdCFC, pričom nákladovú efektívnosť EMI porovnal voči terapeutickému mixu. Niektoré časti v tomto hodnotení boli prevzaté z hodnotenia č. 22B/2022.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.4.2023
Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.4.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	23.9.2023 ^A
Zverejnenie projektového protokolu	11.7.2023
Prerušenie konania č. 1 (súčasťou žiadostí č. 28452, 28453, 28454 boli 2 indikácie)	23.8.2023 - 21.9.2023 (22.08.2022 bola zverejnená Výzva č. 1, DR nedodržel stanovenú lehotu 30 dní, DR odpovedal na výzvu 22.9.2023)
Vydanie odporúčania	4.10.2023
Celkové trvanie hodnotenia od prvého začatia plynutia lehoty (bez započítania dní prerušenia)	128 dní
Celkové trvanie hodnotenia od rozhodujúceho začatia plynutia lehoty	12 dní

^A DR na Výzvu č.1 odpovedal 22.9.2023, t.j. deň po uplynutí 30-dňovej lehoty na odpoveď, ktorá vypršala 21.9.2023. Z tohto dôvodu sa aktualizoval aj termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia na dátum 23.9.2023.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofília A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII • MKCH-10^B: D66 • MeSH^C: Hemophilia A <p>Populácia podľa EMA^D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutinná profylaxia krvácajúcich epizód u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII): <ul style="list-style-type: none"> • s inhibítormi 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. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Emicizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 s bišpecifickou štruktúrou schopná premostovať priestor medzi aktivovaným faktorom IX a faktorom X, aby sa obnovila funkcia chýbajúceho faktora VIIIa, ktorý je potrebný na účinnú hemostázu. • Emicizumab sa podáva formou subkutánnej injekcie. Nasycovacia dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka od 5. týždňa, a to buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne. <p>MeSH: emicizumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Koagulačný faktor VIII</p> <ul style="list-style-type: none"> • pdCFC sú koncentráty faktora odvodené z plazmy • rCFC sú koncentráty faktora vyrábané rekombinantnou technológiou

^B Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia, Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov [D50-689](#).

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

^D Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<ul style="list-style-type: none"> • rCFC-EHL sú koncentráty faktora vyrábané rekombinantnou technológiou s predĺženým polčasom rozpadu (EHL^E faktory) MeSH: Factor VIII
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival) - celkové prežítie <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABR (z angl. annualised bleeding rate) – ročný výskyt epizód krvácania • HJHS (z angl. hemophilia joint health score) – skóre zdravia kĺbov pri hemofílii <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D-5L^F, Haem-A-QoL^G, Haemo-QoL-SF6^H
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <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: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie 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>

^E EHL z angl. Extended half-life

^F 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

^G 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

^H 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

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA^I, WFH^J, odporúčania UpToDate, Odborné usmernenie MZ SR.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.
- NIHO hodnotenie zdravotníckej technológie č. 22B/2023.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (CADTH^K, IQWiG^L).
- 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.
- NIHO hodnotenie zdravotníckej technológie č. 22B/2023.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (CADTH).
- 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; SPC a ďalšie zdroje.
- NIHO hodnotenie zdravotníckej technológie č. 22B/2023.

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

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

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

^L [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 8.6.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 12.6.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Nad rámec štúdií predložených DR nebola nájdená žiadna relevantná štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité NIHO hodnotenie č. 22B/2023 a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (NK) a kontrolované ďalšími dvoma (MP, KK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií a nepriameho porovnania bolo vypracované so zohľadnením hodnotení CADTH, IQWiG a NHS.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 11.7.2023.

V rámci zapojenia odborníkov^M boli 11.7.2023 oslovení klinickí odborníci zapojení do hodnotenia NIHO 22B/2022. Odborníci boli požiadaní o kontrolu uvedených informácií vo vstupoch pre hodnotenie 22B/2022, prípadne ich aktualizáciu. Odborník A potvrdil, že vstup z januára 2023 je stále aktuálny, do hodnotenia teda používame pôvodnú verziu. Odborník A zároveň odpovedal aj na doplňujúce otázky NIHO. Odborník B neodpovedal, do hodnotenia sme rovnako použili pôvodnú verziu.

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

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne. So žiadosťou o zapojenie sme dňa 11.7.2023 kontaktovali Asociáciu na ochranu práv pacienta (AOPP) a Slovenské hemofilické združenie (SHZ). AOPP potvrdila, že z patientskych organizácií, ktoré sa venujú ľuďom s diagnózou hemofílie, združuje len SHZ. SHZ sme požiadali, aby aktualizovalo alebo potvrdilo svoj vstup, ktorý bol použitý v konaní 22B/2022. Zástupca SHZ potvrdil, že pôvodný vstup je aktuálny, do hodnotenia sme použili pôvodnú verziu.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť 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 oplatíť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Hemofília je vrodené ochorenie prejavujúce sa poruchou zrážanlivosti krvi a krvácaním. Ľudia s hemofíliou sú náchylní na nadmerné krvácanie nie len pri úrazoch/operáciách, ale aj na spontánne krvácanie do kĺbov, svalov, mäkkých tkanív či intrakraniálne krvácanie, pričom môže ísť o život ohrozujúce stavy. Hemofílie vznikajú pri nedostatku faktorov zrážania krvi: faktora VIII (hemofília A), faktora IX (hemofília B), faktora XI (hemofília C). Hemofília A (HA) je najčastejšia, viac ako polovica pacientov má ťažkú formu HA, pri ktorej je aktivita faktora VIII < 1 %. Liečba spočíva v nahradení chýbajúcich faktorov zrážania. U časti pacientov sa vytvoria protilátky (inhibítory), ktoré blokujú aktivitu daného faktora. V januári 2023 bolo na Slovensku evidovaných 564 pacientov s HA, z toho 250 pacientov s ťažkou HA (informácie od klinického odborníka).

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 3]

Hemofília sa vyskytuje vo všetkých etnických skupinách po celom svete. Rizikovými faktormi pre vznik HA sú genetická predispozícia a mužské pohlavie, keďže spravidla ide o recesívne dedičné ochorenie viazané na X-chromozóm na géne F8. Ťažká hemofília je takmer výlučne ochorením mužov, ženy sú zväčša prenášačky bez príznakov alebo s miernou formou ochorenia. Krvácanie u hemofilikov nastáva aj spontánne, no riziko je vyššie pri operáciách a iných zákrokoch, úrazoch, poraneniach. Hladiny koagulačných faktorov sú ovplyvnené stavmi ako tehotenstvo, iné prebiehajúce ochorenia a stres.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [1, 4]

Hemofilici nekrvácajú rýchlejšie, ale môžu krvácať dlhší čas. Pacienti so závažnejšími formami hemofílie sú náchylnější na spontánne krvácanie, závažné krvácanie a skorší prvý prípad krvácavej epizódy. Medzi dominantné symptómy hemofílie patria veľké modriny, krvácanie do svalov a kĺbov, spontánne krvácanie (náhle krvácanie vo vnútri tela bez jasného dôvodu), dlhodobé krvácanie po poranení, odstránení zubu alebo po operácii. Medzi najčastejšie postihnuté miesta patria kĺby kolena, členku a lakťa, svaly horných končatín a bedrovodriekový sval. Krvácanie do svalu alebo kĺbu sa prejavuje lokálnou bolesťou, opuchom, stuhnutosťou a ťažkosťami s ich použitím. Opakované krvácanie môže spôsobiť ďalšie zdravotné problémy, ako je artritída. Ľudia s HA majú zníženú kvalitu života aj pokiaľ dostávajú profylaktickú liečbu [5]. Mortalita hemofilikov v dôsledku dostupnejšej terapie a malého rizika infekčných ochorení prenášaných krvnými derivátmi za posledné desaťročia klesá. Očakávaná dĺžka života hemofilikov s ťažkou formou HA je oproti všeobecnej populácii nižšia [6].

Závažnosť ochorenia môže byť mierna, stredná a ťažká, podľa množstva zvyškovej alebo základnej aktivity koagulačného faktora (*Tabuľka 2*).

Tabuľka 2: Závažnosť hemofílie podľa koncentrácie faktora zrážania VIII

Stav	Podiel koagulačného faktora	Koncentrácia faktora na ml krvi	Symptómy
Normálna hladina	50 % - 100 %	0,50 – 1,5 IU	Bez prejavov krvácania
Mierna forma	5 % – 40 %	0,05 – 0,40 IU	Závažné krvácanie len po úraze a operácii
Stredne ťažká forma	1 % – 5 %	0,01 – 0,05 IU	Dlhšie krvácanie aj po ľahšom úraze, operácii; niekedy spontánne krvácanie
Ťažká forma	< 1 %	< 0,01 IU	Časté spontánne krvácanie

Zdroj: [4, 8]

Odborník A uviedol, že normálna hladina FVIII v krvi je 70 – 140 %. Ťažký stupeň (FVIII < 1 %) HA sa prejaví už po narodení a najneskôr v 1. – 2. roku života spontánnym krvácaním alebo po minimálnej traume. Zvyčajne po 1. roku života sa objavujú krvácania do kĺbov (až 30 – 40-krát do roka), ich výsledkom je ťažké degeneratívne poškodenie pohybového aparátu s obmedzením pohyblivosti a invalidizáciou pacienta v mladom veku. Krvácanie môže postihnúť ktorýkoľvek orgán a môže byť život ohrozujúce, zvlášť obávaným u najmenších a malých detí je krvácanie do mozgu. Závažné krvácania sa však vyskytujú aj u jedincov s hladinou FVIII 1 – 3 %. Hladina FVIII nad 10% chráni pacienta pred krvácaním spontánnym alebo po malej traume, nie však pred krvácaním po väčšom poranení alebo pri operáciách.

SHZ uviedlo, že hemofilici život bez ochorenia nepoznajú. Zhodli sa s vyjadrením odborníka ohľadom objavenia sa ochorenia okolo 1. roku života a častého krvácania do kĺbov (30 – 50-krát ročne), ktoré v čase akútneho krvácania spôsobuje obmedzenie pohyblivosti a časom môže viesť k ťažkému invalidizujúcemu poškodeniu kĺbov. Časté sú aj iné krvácania, najnebezpečnejšie do vnútorných orgánov a mozgu. Pri profylaxii pacienti menej krvácajú, ale podávanie lieku do žily zhoršuje kvalitu života pacientov a ich rodičov, najmä u malých detí so slabými žilami je liečba veľmi stresujúca. Pacienti sú kvôli obmedzeniu pohyblivosti kĺbov odkázaní na pomoc, ktorú zabezpečujú zväčša rodičia, súrodenci, partneri. V dôsledku neustáleho strachu o zdravie a život pacienta choroba negatívne ovplyvňuje aj kvalitu života príbuzných.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Podozrenie na hemofíliu vzniká na základe rodinnej anamnézy alebo histórie krvácania u pacienta. HA sa diagnostikuje obodratím krvi a testovaním protrombínového času (PT), aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT), počtu a aktivity trombocytov a úrovne aktivity faktora VIII (FVIII). Výška hladiny FVIII určuje závažnosť ochorenia (viď Tabuľka 2 vyššie). Dôležité je vylúčiť inú príčinu koagulačných porúch (napr. deficiencia vitamínu K, ochorenia pečene, von Willebrandova choroba) [1, 7]. Prítomnosť neutralizačných protilátok, inhibítora FVIII, sa overuje Nijmegen-Bethesda testom a je klinicky významná pri hodnote > 0,6 BU/ml (BU = Bethesda units) [8].

Ak je matka známou prenášačkou hemofílie, testovanie sa môže vykonať pred narodením dieťaťa. Prenatálnu diagnostiku možno vykonať v 9. až 11. týždni odberom choriových klčkov alebo odberom krvi plodu v neskoršom štádiu (18 alebo viac týždňov) [4]. Pri narodení sa uprednostňuje diagnostika z pupočníkovej krvi pre zníženie rizika krvácania novorodenca [1].

Odborník A uviedol, že diagnostika a liečba hemofílie je centralizovaná v hematologicko-transfuziologických centrách a hemofilických centrách na Slovensku.

Odborník B sa vyjadril, že pacient s HA je často diagnostikovaný ešte prenatálne, nakoľko je ochorenie podmienené geneticky. Ďalšia časť pacientov je diagnostikovaná v rannom detskom veku pri prvých prejavoch krvácania.

SHZ uviedlo, že čas do určenia diagnózy je dnes veľmi krátky, príznaky krvácania sú zvyčajne alarmujúce a vedú k rýchlej návšteve lekára. Diagnózu potvrdí vyšetrenie deficitu FVIII v krvi.

Liečba pacienta (A0025)

V súčasnosti neexistuje žiadna kuratívna liečba hemofílie A, preto si toto ochorenie vyžaduje celoživotnú liečbu, ktorá spočíva predovšetkým v prevencii krvácania (profylaktická liečba) alebo v liečbe akútneho krvácania (epizodická, substitučná liečba, *on demand*). Obe sa štandardne vykonávajú pomocou koncentrátov faktorov zrážania (CFC, z angl. clotting factor concentrate) podávaných intravenózne.

Medzinárodné odporúčania [8, 9]

Podľa medzinárodných odporúčaní WFH (Svetová hemofilická federácia, z angl. World Federation of Hemophilia) je profylaxia štandardom liečby pre ľudí s ťažkou formou hemofílie a niektorých ľudí so stredne ťažkou formou. Profylaxia má byť individualizovaná pre potreby konkrétneho pacienta s ohľadom na jeho životný štýl a zachovanie muskuloskeletárnej funkcie. Dávka a frekvencia podávania profylaktickej liečby sa má prispôbiť tak, aby mali pacienti stále dostatočnú hladinu cirkulujúceho FVIII. Kedysi sa za dostatočnú dávku považovala hladina FVIII > 1 IU/dL, dnes je mnohými preferovaná vyššia hladina (> 3 – 5 IU/dL) znižujúca prípady krvácania. WFH nevyjadriло preferenciu rekombinantných preparátov CFC voči plazmatickým preparátom CFC. Pri výbere konkrétneho produktu by sa mala brať do úvahy aj prítomnosť alebo možnosť rozvoja inhibítora, bezpečnosť z pohľadu vírusových infekcií, polčas rozpadu faktora, dostupnosť, požiadavky pacienta a cena. CFC sa delia podľa polčasu rozpadu faktora na štandardné (SHL z angl. standard half-life) a s predĺženým účinkom (EHL z angl. extended half-life).

Možnosti prevencie HA bez inhibítora:

- Plazmatické CFC (pdCFC) – sú produkty získané z ľudskej plazmy. V minulosti bolo ich použitie rizikové pre možnosť prenosu vírusu HIV alebo hepatitídy. Vírusová inaktivácia, purifikácia a testovanie donorov znížili toto riziko v súčasnosti na minimum.
- Rekombinantné CFC (rCFC) – pochádzajú z ľudských alebo zvieracích bunkových línií. Novšie generácie rCFC neobsahujú pridané ľudské ani zvieracie proteíny. Tzv. single-chain faktory (liek Afstyla) môžu mať dlhší polčas rozpadu vďaka vyššej stabilite.
- Rekombinantné CFC s predĺženým účinkom (EHL) – pre predĺženie je použité fúzovanie s Fc doménou ľudského IgG (liek Elocta) alebo s polyetylén glykolom (lieky Adynovi, Esperoct).
- Emicizumab – nefaktorová liečba. Bišpecifická monoklonálna protilátka, ktorá má prepájať faktor IXa a faktor X, čím nahradí funkciu chýbajúceho FVIII. Podľa WFH je emicizumab odporúčaný na profylaxiu HA.
- Dezmpresín – syntetický analóg vazopresínu, ktorý spôsobí uvoľnenie FVIII z granúl trombocytov a endotelu. Môže sa použiť u pacientov s miernou formou HA pred malými zákrokmi alebo na zastavenie mierneho krvácania.

V prípade akútneho krvácania u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora je cieľom čo najrýchlejšie zastavenie krvácania. Štandardom by malo byť rýchle podanie FVIII a následná rehabilitácia. V niektorých prípadoch vnútorného krvácania je vhodné podanie aktivovaného protrombínového koncentrátu (aPCC z angl. activated prothrombin complex concentrate). Podľa WFH nemá byť epizodické (*on demand*) podávanie CFC pri akútnom krvácaní považované za možnosť dlhotrvajúcej liečby.

Klinická prax na Slovensku

V prevencii a liečbe HA sa podľa Odborného usmernenia MZ používajú bezpečné, protivírusovo opracované plazmatické alebo rekombinantné koncentráty koagulačných faktorov. Profylaktická liečba je štandardným spôsobom liečby detí a mladistvých s ťažkým stupňom hemofílie. Pravidelným podávaním koncentrátu sa pri udržiavaní hladiny faktora VIII vyššej ako jedno percento eliminuje spontánne krvácanie do pohybového aparátu a minimalizuje sa muskuloskeletárne poškodenie a jeho trvalé následky. Dávka faktora VIII je 15 až 40 IU/kg dva až trikrát týždenne a dávka faktora IX 15 až 40 IU/kg dvakrát týždenne (Obrázok 1). Profylaxia sa podáva najmenej 45 alebo viac týždňov v roku, trvá do 20. roku života, v indikovaných prípadoch aj dlhšie. V prípade substitučnej liečby sa podávajú FVIII v dávkach a intervaloch v závislosti od závažnosti HA, typu a rozsahu krvácania a farmakokinetických vlastností daného faktora. Dostupnosť špecializovanej zdravotnej starostlivosti sa zabezpečuje v hematologických ambulanciách a v hematologicko-transfúziologických oddeleniach [10].

Odborník A uviedol, že liečba hemofílie sa riadi národnými štandardnými postupmi, najnovšími svetovými a európskymi odporúčaniami. Liečba spočíva v dodaní chýbajúceho FVIII do tela pacienta vo forme injekcií do žily, ktorým sa dosiahne normalizácia krvnej zrážanlivosti, pričom životnosť dodaného FVIII je veľmi krátka, takže sa liečba musí opakovať. Zlatým štandardom liečby je profylaxia na zabránenie spontánnych a kĺbových krvácaní, s cieľom dosiahnuť nulový výskyt krvácaní. Liečba pacientov je centralizovaná, poskytujú ju špecialisti na 40 hematologicko-transfuziologických oddeleniach. Vysoko špecializovanú liečbu a komplexnú starostlivosť zabezpečujú hemofilické centrá v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach a NHC, pričom NHC rieši najkomplikovanejšie prípady hemofílie. Odborník B dodal, že zaužívanou následnou liečbou môže byť v prípade krvácania či operácie úprava dávky podľa aktuálnych hladín faktora VIII a liečba faktormi s predĺženým účinkom.

SHZ potvrdilo, že pacientov s HA má na starosti hematológ, ktorý spolupracuje s celým radom špecialistov – ortopéd, chirurg, rehabilitačný pracovník, stomatológ, urológ, kontroly sú časté. Tolerancia liekov je dobrá, injekcie si podáva pacient sám, alebo mu ich podávajú jeho príbuzní. Pri hemofílii ťažkého stupňa je dôležité preventívne podávanie viackrát týždenne, čo predstavuje približne 104 – 182 injekcií do žily ročne. Nové lieky (tzv. nefaktorová liečba, kam patrí aj EMI) sa podávajú podkožne raz za 1 – 2 týždne.

Odborník A a Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy uviedli, že v dôsledku problematického žilového prístupu u najmenších detí je často potrebné zavedenie centrálného venózneho prístupu, čo však zvyšuje riziko rozvoja inhibítorov, sekundárnej infekcie a aj trombózy.

Profylaktická liečba hemofílie

Typ profylaxie	Kritérium	Dávka	Interval	Trvanie
Deti a adolescenti				
Primárna	Pred druhým rokom života buď pred krvácaním do kĺbov, alebo po prvom krvácaní do kĺbov.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	Do 20. r. života, prípadne dlhšie* ≥ 45 týždňov v roku
Sekundárna	Po druhom roku života. Pred druhým rokom života, ak sa vyskytli dve a viac krvácaní do kĺbov.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	≥ 45 týždňov v roku
Eskalujúca	U malých detí do dvoch rokov, u detí s problémovým venóznym prístupom.	500 IU	7 dní, neskôr každé 2 až 3 dni	≥ 45 týždňov v roku
Individuálna	Pri slabom efekte klasickej profylaxie, riadi sa vyšetrením farmakokinetiky po podaní faktora.	30 IU/kg resp. 25 IU/kg	2 až 3 dni, resp. každý druhý deň	≥ 45 týždňov v roku
Dospelí				
Krátkodobá	Rekonvalescencia po veľkom krvácaní a operácii, rehabilitácia a pri častom spontánnom krvácaní.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	2 až 3 mesiace
Dlhodobá	Trvajúci ďalší rizikový faktor krvácania.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	Neohraničené
Intermitentná	Pred záťažou hemostatického systému.	20 až 40 IU/kg	Podľa potreby	Podľa potreby

* pri opakovaných krvácaniach do cieľového kĺbu

Zdroj: [10]

3.2. Opis a vlastnosti technológie

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

3.2.1. Opis technológie (B0001) [11]

Emicizumab (EMI) je humanizovaná monoklonálna modifikovaná protilátka IgG4 s bišpecifickou štruktúrou, vyrobená technológiou rekombinantnej DNA. EMI má premostovať priestor medzi aktivovaným faktorom IX a faktorom X a tým nahradiť funkciu chýbajúceho FVIIIa, ktorý je potrebný na účinnú hemostázu. EMI nie je štruktúrne príbuzný ani sekvenčne homológný s FVIII, a preto neindukuje ani nepodporuje vznik priameho inhibítora FVIII.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu troch balení injekčného roztoku EMI určeného na subkutánne podanie [12]:

- Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, ŠÚKL kód: 7245C
- Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, ŠÚKL kód: 7246C
- Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, ŠÚKL kód: 7247C

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov (nasycovacia dávka), 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. Všetky dávky sa podávajú formou subkutánnej injekcie. Schéma podávania udržiavacej dávky sa má zvoliť na základe toho, ktorú dávkovaciu schému uprednostňuje lekár a pacient/opatrovateľ s cieľom podporiť adhérenciu k liečbe. Pri príprave celkového objemu, ktorý sa má podávať, sa nesmú kombinovať rôzne koncentrácie Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml) v rovnakej injekčnej striekačke. Nemá sa podávať objem väčší ako 2 ml na jednu injekciu.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [11, 13]

Liek Hemlibra bol registrovaný v EMA v 02/2018 (marketing authorisation) pod číslom EMEA/H/C/004406 v indikácii pacientov s HA s inhibítorm FVIII. Indikácia bola neskôr rozšírená aj pre pacientov bez inhibítora FVIII na základe rozhodnutí z 03/2019 a z 01/2023.

Aktuálne znenie indikácie podľa SPC:

Hemlibra je indikovaná na rutinnú profylaxiu 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%)
 - stredne ťažké ochorenie (FVIII ≥ 1% a ≤ 5%) so závažne krvácajúcim fenotypom.

Hemlibra sa môže používať vo všetkých vekových skupinách.

Liek Hemlibra mal v minulosti status lieku určeného na zriedkavé ochorenia (orphan designation EU/3/13/1221), ktorý bol v roku 2017 zrušený [14].

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [12]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia (42B/2023):

Hradená liečba sa môže indikovať pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách **s ťažkou hemofíliou A** (vrodený nedostatok faktora VIII) **bez inhibítora faktora VIII**.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ)

Návrh spôsobu úhrady: I

Navrhovaná indikácia je v populácii pacientov bez inhibítora FVIII užšia ako indikácia registrovaná v EMA.

3.2.4. Komparátory (B0001)

Pre pacientov s ťažkou HA bez inhibítora sa v profylaktickej liečbe používa na Slovensku koagulačný faktor VIII, zastúpený rôznymi preparátmi koncentrátov faktorov zrážania. Z pohľadu pôvodu faktorov a polčasu rozpadu faktorov možno koncentráty faktorov zrážania rozdeliť do troch skupín:

- Plazmatické s krátkym biologickým polčasom (pdCFC) – zastúpené preparátmi Octanate, Fandhi, Immunate
- Rekombinantné s krátkym biologickým polčasom (rCFC) – zastúpené preparátmi Advate, NovoEight, Nuwig, Refacto
- Rekombinantné s predĺženým biologickým polčasom (EHL) – zastúpené preparátmi Elocta, Adynovi

Z tohto hľadiska považuje NIHO za relevantné komparátory pdCFC, rCFC a EHL.

DR za relevantný komparátor považuje rekombinantné EHL faktory, ale zohľadnil aj rekombinantné a plazmatické faktory VIII. DR uvádza zastúpenie jednotlivých typov FVIII (Tabuľka 3), podľa ktorého sú pacienti na profylaktickej liečbe nastavení najmä na rCFC a pdCFC (76 %), 23 % pacientov na rCFC-EHL (Elocta, Adynovi) [12], DR mal vychádzať z údajov z Národného hemofilického centra (NHC). Dodané údaje z NHC však neobsahujú údaje o lieku Afstyla, podľa NHC zastúpenie pdCFC predstavuje 35 %, rCFC 41 %, EHL 23 % a EMI 1 % (Tabuľka 4).

Tabuľka 3: Podiel pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII liečených profylakticky podľa DR

FVIII	Počet pacientov	Podiel
rCFC	81	41 %
pdCFC	70	35 %
Afstyla	1	1 %
Elocta	32	16 %
Adynovi	13	7 %
Spolu	198	100 %

Zdroj: [12]

Tabuľka 4: Počet pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII vo všetkých vekových skupinách liečených FVIII profylakticky (podľa údajov z Národného hemofilického centra za rok 2022)

Typ faktora	Názov lieku	Počet pacientov	Podiel podľa typu faktora
pdCFC	Octanate	█	35 %
	Fandhi		
	Immunate		
rCFC	Advate	█	41 %
	NovoEight		
	Nuwig		
	Refacto		
EHL	Elocta	█	23 %
	Adynovi		
EMI	Hemlibra	2	1 %
Spolu		198	100 %

[12]

Výhoda rekombinantných preparátov oproti plazmatickým spočíva v nezávislosti na zdrojoch ľudskej plazmy a zároveň v úplnom vylúčení rizika krvou prenášaných ochorení. Preparáty s dlhším polčasom (EHL) zvyčajne stačí podávať v menej častých intervaloch, hoci dávkovanie preparátov závisí od konkrétneho pacienta a jeho potrieb s ohľadom na jeho životný štýl. WFH vo svojich odporúčaní nevyjadřilo preferenciu rekombinantných preparátov CFC voči plazmatickým preparátom CFC. Rekombinantné SHL preparáty považuje za porovnateľné v klinickej účinnosti s plazmatickými SHL preparátmi. Výber konkrétneho preparátu aj s ohľadom na dĺžku účinku (SHL verus EHL) má byť individuálne prispôsobený danému pacientovi. Pri výbere konkrétneho produktu zohráva úlohu aj dostupnosť, požiadavky pacienta a cena [8, 15].

Odborníci A aj B potvrdili používanie pdCFC, rCFC aj EHL v profylaxii HA.

Odborník A poukázal na to, že v iných krajinách EU je podiel rCFC a EHL vyšší, čím zaoštváme v používaní najbezpečnejších rekombinantných preparátov. Z kvantitatívneho hľadiska bol za rok 2021 podľa Odborníka A zabezpečený objem FVIII na jedného obyvateľa na rok na porovnateľnej úrovni s rozvinutými krajinami. Do roku 2025 je podľa Odborníka A cieľom dosiahnuť v SR podiel rCFC na úrovni 90 % a 60 % zastúpenie EHL. V roku 2023 má rCFC dosiahnuť podiel 70 %. Prípravky pdCFC by podľa Odborníka A mali byť v budúcnosti rezervované len na navodenie tolerancie FVIII a zníženie rizika vzniku inhibítorov v prvých 50 – 75 podaniach u predtým neliečených pacientov (PUPs z angl. previously untreated patients) a na indukciu imunotolerancie (ITI z angl. immune tolerance induction) u pacientov s inhibítorom FVIII. Podľa Odborníka A nie je možné porovnávať profylaxiu liekom Hemlibra s profylaxiou so SHL koncentrátmi, ktorá je nedostatočná, pokiaľ si pacienti nepodávajú injekcie každý druhý deň. Podľa odborníka A jediným možným komparátorom v profylaktickej liečbe pokiaľ ide o čo najnižší výskyt kĺbných krvácaní sú EHL koncentráty, a to len v prípade, že by bolo dodržané adekvátne, prípadne farmakokineticky riadené dávkovanie. V odpovedi na doplňujúce otázky Odborník A uviedol, že pre limitované zdroje nášho zdravotníctva sa u nás používajú často najnižšie dávky EHL koncentrátov, ktoré nezaručujú porovnateľný klinický efekt ako Hemlibra, preto podľa neho ani EHL nepredstavuje adekvátny komparátor lieku Hemlibra. Klinický odborník A pre NIHO uviedol, že počet pacientov na profylaktickej liečbe s ťažkou HA bez inhibítora je v súčasnosti (august 2023) 186, z toho na pdCFC je nastavených 74 pacientov (39,8 %), na rCFC 48 pacientov (25,8 %) a na EHL 64 pacientov (34,4 %). Liek Hemlibra má dostávať 9 pacientov. Na liečbe on demand má byť 55 pacientov.

DR v odpovedi na Výzvu č. 1 (vyzývajúca DR k vyjadreniu sa k nastaveniam modelu nákladovej efektívnosti podľa NIHO) predložil stanovisko Slovenskej spoločnosti hemostázy a trombózy (SSHT) a stanovisko Kliniky hematológie a transfúziológie (KHaT) Univerzitnej nemocnice Martin (UNM). Podľa SSHT je použitie rôznych typov koncentrátov FVIII (pdCFC, rCFC, EHL) ako aj nefaktorových liečiv (EMI) akceptované a všetky možnosti sa považujú za adekvátne. Problém vo využívaní pdCFC vidí SSHT v závislosti od ľudských zdrojov plazmy, teda náročnú logistiku spracovania a riziko (aj keď v súčasnosti veľmi malé) iatrogénneho prenosu infekčných ochorení. Podľa SSHT nie je úlohou EMI nahradit' používanie koncentrátov FVIII, ale má predstavovať jednu z liečebných alternatív pre vybraných pacientov, u ktorých je štandardná substitučná liečba FVIII problémová a nemá dostatočný klinický efekt.

Podľa údajov o spotrebe preparátov CFC a vyjadrení odborníkov konštatujeme, že na Slovensku sú v profylaktickej liečbe pacientov s ťažkou HA v súčasnosti používané pdCFC, rCFC aj EHL.

Poznámka k používaniu údajov o počte pacientov s HA:

V hodnotení používame údaje podľa NHC za rok 2022 dodané DR, napriek riziku, že nie sú aktuálne. NIHO upozorňuje na nekonzistentnosť údajov a aj navzájom si odporujúce vyjadrenia medzi DR, NHC, NCZI a odborníkmi. Údaje NHC považuje NIHO za najviac komplexné, keďže obsahujú rozdelenie pacientov podľa závažnosti hemoflie, prítomnosti inhibítorov FVIII a počty pacientov na jednotlivých preparátoch v skupine ako profylakticky tak aj on demand liečených pacientov, čo je dôležité pre správne započítanie nákladov vo farmako-ekonomickom modeli.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- Iná nefaktorová liečba alebo postupy a terapie používané u pacientov s inhibítorom FVIII.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Na základe európskej referenčnej ceny lieku bola pre jednotlivé balenia lieku Hemlibra odvodená nasledovná maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární:

- pre balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, ŠÚKL kód: 7245C suma 1 831,53 eur/balenie (61,05 €/mg),

- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, ŠÚKL kód: 7246C suma 3 652,69 eur/balenie (60,88 €/mg),
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, ŠÚKL kód: 7247C suma 6 384,41 eur/balenie (60,80 €/mg).

Pre všetky balenia DR navrhuje úhradu bez doplatku pacienta.

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu v indikácii ťažká HA bez inhibítora FVIII:

- pre balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, ŠÚKL kód: 7245C suma ■■■ eur/balenie (■■■ €/mg), čo predstavuje zľavu ■■■ %.
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, ŠÚKL kód: 7246C suma ■■■ eur/balenie (■■■ €/mg), čo predstavuje zľavu ■■■ %.
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, ŠÚKL kód: 7247C suma ■■■ eur/balenie (■■■ €/mg), čo predstavuje zľavu ■■■ %.

Liek Hemlibra v súčasnosti nie je v SR zaradený do ZKL. DR sa už v minulosti pokúšal o kategorizáciu tohto lieku:

- V 06/2018 v indikácii profylaxie HA s inhibítorm faktor VIII. MZ SR rozhodlo zaradiť liek Hemlibra do ZKL. DR sa voči rozhodnutiu odvolal a vzniesol námietky týkajúce sa určenia ÚZP, výšky doplatku poistenca, spôsobu úhrady lieku a zaradenia do zvolenej referenčnej skupiny lieku [16]. Počas konania o námietkach vzal DR svoj návrh späť a MZ SR konanie vo veci kategorizácie predmetného lieku zastavilo [17].
- V 11/2020 v indikácii profylaxie HA bez inhibítora FVIII. DR bol MZ SR vyzvaný na doplnenie žiadosti vo veci dodania zmlúv so ZP. DR neodpovedal v stanovenej lehote a konanie bolo zastavené [18].
- V 09/2022 indikácii profylaxie HA s inhibítorm FVIII (NIHO hodnotenie 22A/2023 [19]) a v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora FVIII (NIHO hodnotenie 22B/2022 [20]). V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, bol DR vyzvaný na doplnenie relevantného komparátora pdCFC a preukázanie nákladovej efektívnosti voči všetkým relevantným komparátorm. DR pdCFC nedoplnil, NIHO pre nemožnosť zhodnotiť nákladovú efektívnosť v 02/2023 odporučilo nevyhovieť žiadosti lieku Hemlibra v indikácii profylaxie pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII. DR vzal svoj návrh späť, konanie bolo zastavené [21].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- V Anglicku je liek Hemlibra hradený v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora faktora VIII aj profylaxie ťažkej HA s inhibítorm [22, 23, 24].
- V ČR je liek Hemlibra hradený v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora faktora VIII a profylaxie HA s preukázaným vysokým titrom inhibítorm faktor VII (≥ 5 BU) [25].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [12]

DR predpokladá prínos lieku Hemlibra v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora na základe výsledkov klinických štúdií HAVEN 3, HAVEN 4 a HOHOEMI, pričom očakáva redukciu krvácania (všetky krvácania, spontánne krvácania, krvácania do kĺbu a krvácania do cieľového kĺbu) v porovnaní s liečbou koagulačnými faktormi VIII. Prínos DR predpokladá aj v adherencii pacientov na liečbu v dôsledku s.c. podania lieku Hemlibra oproti i.v. aplikácii FVIII, v možnosti flexibilného podávania a zníženom riziku vzniku inhibítorm FVIII.

Odborník A označil za mieru účinnosti profylaxie výskyt ročných krvácaní (ABR z angl. annual bleeding rate), stav poškodenia kĺbu (skóre HJHS – z angl. hemophilia joint health score, vyšetrenia MRI, USG). Profylaxia s pdCFC, rCFC so štandardným biologickým polčasom podľa neho nezabráni poškodeniu kĺbov. 60 % pacientov liečených vysokými dávkami EHL má nulový výskyt spontánnych a liečených kĺbových krvácaní, zatiaľ čo mi pri EMI je to až 90 % pacientov. Profylaxia EMI má zabezpečiť maximálny stupeň ochrany pred vývojom hemofilickej artropatie a významne zlepšiť kvalitu života.

Odborník B za relevantné klinické ukazovatele považuje počet spontánnych krvácaní a stav kĺbového aparátu. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu by považoval nulové ročné spontánne krvácanie. Podobne ako Odborník A vidí prínos lieku Hemlibra pre pacientov s HA s inhibítorm aj bez inhibítora, pre pacientov, ktorí majú napriek štandardnej liečbe časté krvácania a pacientov s nedostatočným žilovým prístupom.

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

Nepriame porovnanie naznačilo v základom scenári a väčšine analýz citlivosti štatisticky signifikantné zníženie rizika krvácania pri profylaxii EMI oproti epizodickej liečbe FVIII aj oproti profylaxii FVIII. Zníženie miery krvácania voči profylaxii FVIII predstavovalo pri profylaxii EMI 1,5 mg/kg raz týždenne 64 % (RR = 0,36; 95 % CrI 0,13 – 0,95) a pri profylaxii EMI 3 mg/kg raz za dva týždne 69 % (RR = 0,31; 0,11 – 0,84). **Výsledok z nepriameho porovnania je spojený s veľkou neistotou vzhľadom na malý počet zahrnutých štúdií, rozdielnu definíciu sledovaného ukazovateľa krvácania, chýbajúce preparáty FVIII (porovnanie obsahovalo len niekoľko preparátov rCFC a 1 preparát EHL) a limitovanú prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.**

Intraindividuálne porovnanie naznačilo zníženie výskytu miery krvácania u pacientov na profylaktickej liečbe EMI oproti predchádzajúcej profylaxii FVIII u rovnakých pacientov. Pacienti mali výskyt ročného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 1,0 – 2,3) pri profylaxii EMI oproti 4,8 (3,2 – 7,1) pri profylaxii FVIII, čo predstavuje o 68 % zníženie miery krvácania v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51). **Prínos profylaxie EMI oproti profylaxii FVIII na základe intraindividuálneho porovnania je vzhľadom na povahu analýzy spojený s veľkou neistotou.** Konkrétne preparáty FVIII a ich pôvod (plazmatické, rekombinantné) neboli v štúdiách NIS a HAVEN 3 uvedené.

Porovnanie účinnosti EMI s rôznymi typmi preparátov (pdCFC, rCFC a EHL) nie je dostupné. Svetová hemofilická federácia vo svojich odporúčaniach nevyjadrila preferenciu rCFC voči pdCFC a považuje ich za klinicky porovnateľné. Vzhľadom na mechanizmus účinku FVIII a odporúčaný individuálny výber konkrétnych preparátov pre daného pacienta, **NIHO predpokladá, že pri odporúčanom, resp. vhodne nastavenom dávkovaní FVIII pre konkrétneho pacienta, je klinická účinnosť medzi pdCFC, rCFC a EHL porovnateľná.**

Za prínos profylaxie EMI v kvalite života možno považovať menej časté podávanie a subkutánnu spôsob aplikácie na rozdiel od častejšieho intravenózneho podávania koncentrátov FVIII.

Klinický prínos pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov oproti profylaxii FVIII nebol dokázaný.

Bezpečnostný profil lieku Hemlibra je celkovo priaznivý vo všetkých vekových skupinách, najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli reakcie na podania injekcie, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. Nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII počas profylaxie EMI. Dáta o bezpečnosti profylaxie EMI v porovnaní s profylaxiou FVIII v populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora nie sú dostupné.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako parameter účinnosti.

Morbidita [26, 27]

ABR (z angl. annualised bleeding rate) je výskyt krvácania prepočítaný na ročný výskyt. V štúdiu HAVEN 3 bolo ABR definované ako výskyt krvácania, ktoré vyžadovalo liečbu FVIII, bez ohľadu na čas od vzniku udalosti po liečbu. ABR môže byť hodnotené pre osobitné ukazovatele:

- **ABR-TB** (annual rate of treated bleeds; ročná miera liečených epizód krvácania)
- **ABR-AB** (annual rate of all bleeds; ročná miera všetkých epizód krvácania)
- **ABR-SB** (annual rate of spontaneous bleeds; ročná miera spontánnych epizód krvácania)
- **ABR-JB** (annual rate of joint bleeds; ročná miera epizód krvácania do kĺbov)
- **ABR-TJB** (annual rate of target joint bleeds; ročná miera epizód krvácania do cieľového t. j. konkrétneho veľkého kĺbu s ≥ 3 krvácami za posledných 24 týždňov)

RR (z angl. rate ratio) porovnáva mieru liečených krvácaní medzi dvomi liečbami.

HJHS (z angl. hemophilia joint health score) – skóre zdravia kĺbov pri hemofílii. HJHS v2.1. hodnotí 8 aspektov veľkých kĺbov lakťov, kolien a členkov: opuch, trvanie opuchu, svalová atrofia, krepitus pri pohybe, strata flexie, strata extenzie, bolestivosť kĺbu a sila. Väčšej intenzite je pridelené vyššie číslo. Výsledkom je skóre s maximom 124 bodov, pričom vyššie skóre značí horšie zdravie kĺbov [28].

Kvalita života [26, 29, 30]

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

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník hodnotiaci zdravotný stav pacienta v piatich dimenziách a na piatich úrovniach vnímania závažnosti zdravotných problémov, ktorý vypracovala skupina EuroQoL. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

Haem-A-QoL (z angl. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults) je dotazník, ktorý hodnotí HRQoL u dospelých pacientov s hemofíliou. Dotazník obsahuje 10 domén, všetky položky Haem-A-QoL sú založené na 5-bodovej frekvenčnej škále Likertovho typu (1 = nikdy, 2 = zriedka, 3 = niekedy, 4 = často a 5 = stále), rozsah skóre je od 0 – 100, pričom nižšie skóre znamená lepšiu kvalitu života. Klinicky významné rozdiely sú 10 bodov za skóre pri hodnotení fyzického zdravia a 7 bodov za celkové skóre.

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.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

DR nepredložil a nebola nájdená žiadna RCT s priamym porovnaním profylaktickej liečby EMI a profylaktickej liečby FVIII pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora. DR v žiadosti dokazuje účinnosť EMI pomocou štúdií HAVEN 3, HAVEN 4 a HOHOEMI. V modeli nákladovej efektívnosti porovnáva EMI s profylaktickou liečbou FVIII na základe nepriameho porovnanie v podobe sieťovej meta-analýzy (NMA z angl. network meta-analysis).

Do hodnotenia bola zahrnutá štúdia HAVEN 3 (NCT02847637), čo je otvorená, multicentrická, čiastočne randomizovaná štúdia fázy III (Tabuľka 5). Do všetkých ramien boli zahrnutí aj pacienti pôvodne z prospektívnej non-intervenčnej štúdie (NIS) s predchádzajúcim podávaním profylaktickej alebo epizodickej liečby FVIII.

Porovnanie profylaktickej liečby EMI s profylaktickou liečbou FVIII bolo hodnotené na základe intraindividuálneho porovnania s historickou kontrolou pacientov z NIS, ktorí prešli do HAVEN 3 [31, 32].

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Iný názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02847637	HAVEN 3	EMI profylakticky	FVIII epizodicky; historicky FVIII profylakticky	(36:35):18; 63	5/2022

Zdroj: [32]

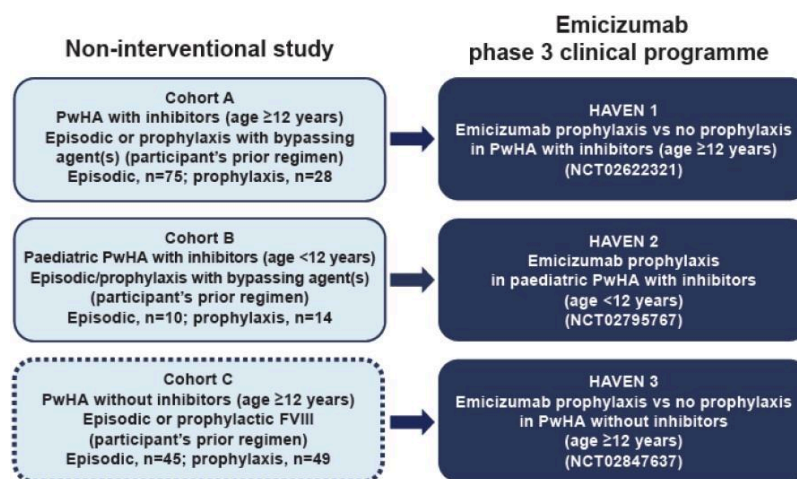
Štúdia HAVEN 4 (NCT03020160) je nerandomizovaná, nekontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 u pacientov ≥ 12 rokov s ťažkou HA alebo HA s inhibítorom [33]. Štúdia HOHOEMI je nerandomizovaná, nekontrolovaná, otvorená štúdia u pediatrických pacientov s ťažkou HA bez inhibítorov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera krvácania na liečbe EMI porovnaná s mierou krvácania v minulosti [34]. Štúdia HAVEN 7 je jednoramenná, otvorená štúdia fázy 3, do ktorej môžu byť zaradení pacienti od narodenia do veku ≤ 12 mesiacov so závažnou HA bez inhibítorov, predtým neliečení alebo minimálne liečení. Plánované ukončenie štúdie je v 05/2030. Primárnym koncovým ukazovateľom je ročná miera liečených krvácaní, ročná miera všetkých krvácaní, ročná miera spontánnych krvácaní a ročná miera krvácaní do kĺbu [35, 49]. Vzhľadom na nízku internú validitu štúdií (diskutovanú v časti 4.4.2), dizajn štúdií (nerandomizované, nekontrolované) a teda nízku úroveň dôkazu sme ich nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti ani bezpečnosti.

Popis klinických štúdií

Základná charakteristika štúdií HAVEN 3 a NIS [12, 36, 37, 38, 39]

Non-intervenčná štúdia (NIS; NCT02476942) je prospektívna, multicentrická štúdia, ktorá hodnotila údaje o incidencii krvácania, HRQoL a bezpečnosti pacientov s HA. Pacienti boli sledovaní v kohortách podľa veku, závažnosti HA a výskytu inhibítora: A – adolescenti a dospelí pacienti s HA akejkoľvek závažnosti s inhibítorom FVIII, B – pediatrická populácia s HA akejkoľvek závažnosti s inhibítorom FVIII, C – adolescenti a dospelí s ťažkou HA bez inhibítora FVIII (Obrázok 2). V rámci kohorty C (n = 94; pacienti ≥ 12 rokov s ťažkou HA bez inhibítora) boli pacienti zaradení do ramien podľa toho či ich obvyklou liečbou bola profylaktická (n = 49) alebo epizodická (n = 45) liečba FVIII. Pacienti z kohorty C (ktorí dokončili štúdiu a splnili inklúzne kritériá, mohli pokračovať v štúdiu HAVEN 3.

Obrázok 2: Prehľad kohort v non-intervenčnej štúdiu, vhodní pacienti z NIS mohli byť zaradení do klinického programu HAVEN



[12]

Štúdia HAVEN 3 bola čiastočne randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy III. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 do dvoch intervenčných ramien s profylaxiou EMI (A n = 36, B n = 35) a jedným ramenom C bez profylaxie s epizodickou liečbou FVIII v prípade krvácania (n = 18). Celkovo zo 152 pacientov v štúdiu HAVEN 3 bolo 73 pacientov predtým sledovaných v rámci NIS. Do ramien A, B, C boli z NIS zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali epizodickú liečbu FVIII (v nasledujúcom poradí n = 10, n = 10, n = 5). V ramenách s EMI pozostával

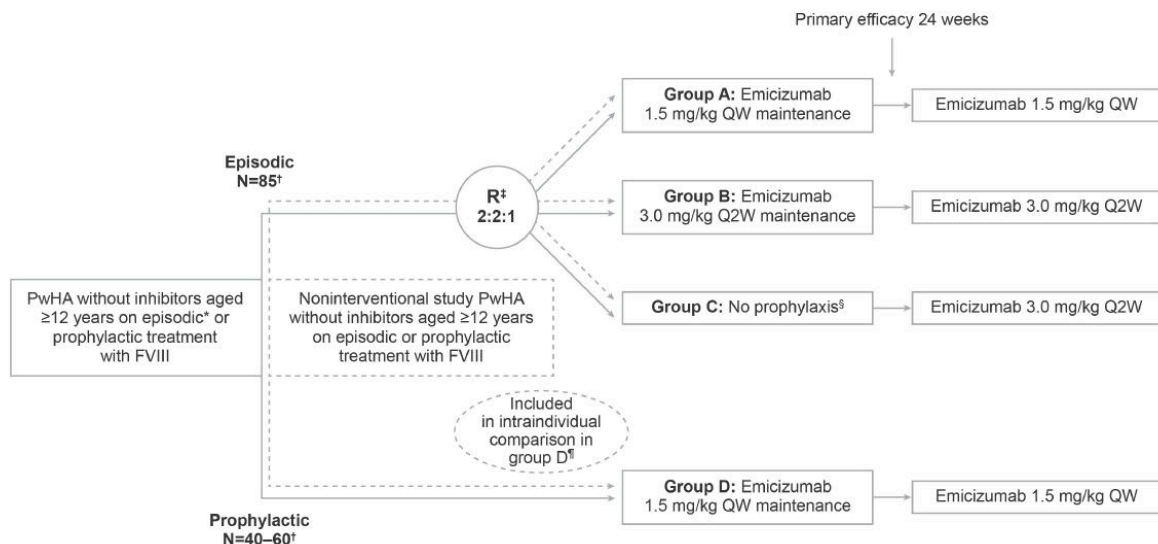
profylaktický režim zo štyroch podaní v dávke 3 mg/kg telesnej hmotnosti za týždeň a následne v ramene A v dávke 1,5 mg/kg raz za týždeň (QW) a v ramene B v dávke 3 mg/kg raz za dva týždne (Q2W). V prípade krvácania dostali pacienti liečbu FVIII. V ramene C bez profylaxie mali pacienti po primárnej analýze možnosť prejsť na profylaxiu EMI 3 mg/kg Q2W (Obrázok 3). Hlavným ukazovateľom bol rozdiel v miere výskytu krvácania počas najmenej 24 týždňov medzi ramenami A, C a ramenami B, C. Sekundárne ukazovatele zahŕňali všetky udalosti krvácania, spontánne krvácania, krvácania do kĺbu a kvalitu života. Stav kĺbového aparátu, ako ukazovateľ udávaný odborníkmi, sa nasledoval.

V nerandomizovanom ramene D (n = 63) štúdie HAVEN 3 pochádzala časť pacientov (n = 48) pôvodne z NIS, z ramena s profylaktickou liečbou FVIII. V ramene D pacienti dostávali profylaxiu EMI v dávke 1,5 mg/kg QW. Analýza zahŕňala intraindividuálne porovnanie výskytu krvácania v ramene D s predchádzajúcim historickým podávaním profylaktickej liečby FVIII u týchto pacientov.

Konkrétne preparáty FVIII a ich pôvod (plazmatické, rekombinantné) neboli v štúdiách NIS a HAVEN 3 uvedené. Pacienti dostávali počas profylaxie alebo ako liečbu krvácaní SHL (väčšina) a EHL CFC.

Sponzorom oboch štúdií bol F. Hoffmann – La Roche.

Obrázok 3: Dizajn štúdie HAVEN 3



† plánovaný počet; ‡ randomizácia podľa miery krvácaní < 9 alebo ≥ 9 počas 24 týždňov, * aspoň 5 udalostí krvácania počas 24 týždňov, ¶ účastníci z ramena D z NIS bez randomizácie, § účastníci v ramene C mohli po 24 týždňoch prejsť na profylaxiu EMI, PwHA – osoba s HA, QW – raz týždenne, Q2W – raz za dva týždne

Zdroj: [36, figure S1]

Charakteristika NMA

NMA Reyes et al. [27] bola vykonaná pomocou bayesiánskeho prístupu s využitím modelu náhodných vplyvov (random-effects). Okrem analýzy základného scenáru boli vykonané 3 analýzy citlivosti (SA z angl. sensitivity analysis), SA1 bola vykonaná s využitím modelu fixných vplyvov (fixed-effects), SA2 zahŕňala len štúdie s definovanými liečenými krvácaniami a SA3 zahŕňala aj štúdiu Valentino 2012.

Celkové liečené krvácania boli modelované ako miera krvácaní a fitované pomocou generalizovaného lineárneho modelu so spájajúcou pravdepodobnostnou funkciou Poissonovho rozdelenia. Vstupy do modelu zahŕňali celkovú expozíciu na liečbe v paciento-rokoch a počet udalostí (krvácaní). V modeli bol použitý celkový počet liečených krvácaní, tento ukazovateľ bol reportovaný v štúdiách A-LONG, HAVEN 3 a SPINART. Presná definícia ukazovateľa krvácania nebola ale k dispozícii v štúdiách Valentino 2012 a LEOPOLD 2, čo bolo adresované v SA2 vynechaním týchto štúdií.

NMA zahŕňala 4 štúdie: HAVEN 3 [36], A-LONG [40], LEOPOLD 2 [41], SPINART [42] v základnom scenári (Obrázok 4) a v SA3 aj štúdiu Valentino 2012 [43]. Valentino 2012 je štúdiu s historickou nerandomizovanou kontrolnou

skupinou. Ostatné zahrnuté sú randomizované alebo čiastočne randomizované, kontrolované, multicentrické štúdie fázy 2 – 4 s otvoreným dizajnom. Prehľad zahrnutých štúdií spolu s dávkovaním je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). V prípade rozličného dávkovania v jednej štúdii sa v základnom scenári NMA brali do úvahy dávky podľa SPC. Všetky štúdie porovnávali liečbu profylaxiou s epizodickou liečbou. V prípade štúdie LEOPOLD 2 bol po vykonaní prestupu pacientov v rámci ramien (cross-over po 6 mesiacoch) na odlišný protokol liečby, pričom dávky sa líšili o ~ 20 – 25 %. Štúdie v NMA obsahovali rekombinantné prípravky koagulačných faktorov, z toho jeden EHL prípravok (Elocta).

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v NMA

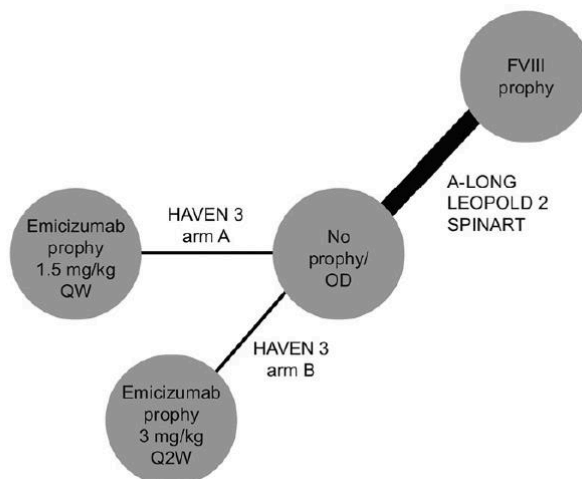
NCT a iný názov	Štúdia fázy	Intervencia a dávkovanie	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie	Zahrnuté v NMA scenári
NCT02847637 HAVEN 3	3	EMI profylakticky 1,5 mg/kg QW a 3 mg/kg Q2W	FVIII OD	(36 : 35) : 18	5/2022	Základný, SA1, SA2, SA3
NCT01181128 A-LONG	3	rFVIII Fc (Elocta) profylakticky I a W	Elocta OD	(118 : 24) : 23	08/2012	Základný, SA1, SA2, SA3
NCT01233258 LEOPOLD 2	2/3	rFVIII (Kovaltry) profylakticky LD a HD	Kovaltry OD	(28 : 31) : 21	12/2012	Základný, SA1, SA3
NCT00623480 SPINART	3b/4	rFVIII (Kogenate) profylakticky D1	Kogenate OD	42 : 42	11/2013	Základný, SA1, SA2, SA3
NCT00243386 Valentino 2012	4	rFVIII (Advate) profylakticky D2 a D3	historicky Advate OD	(32 : 34) : 66	06/2010	SA3

SA1 – analýza citlivosti 1, SA2 – analýza citlivosti 2, SA3 – analýza citlivosti 3, OD – on demand

Dávkovanie: QW – raz týždenne, Q2W – raz za dva týždne, I – individuálna schéma dávkovania, W – 65 IU/kg týždenne, LD – low dose 20 - 30 IU/kg 2-krát týždenne, HD – high dose 30 - 40 IU/kg 3-krát týždenne, D1 – 25 IU/kg 3-krát týždenne (až 35 IU/kg v prípade krvácaní), D2 – 20 až 40 IU/kg, D3 – 20 až 80 IU/kg

Zdroj: [34, 44]

Obrázok 4: Sieť NMA v základnom scenári



OD – on demand, QW – raz týždenne, Q2W – raz za dva týždne

Zdroj: [27]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie NIS kohorty C a do štúdie HAVEN 3 boli zaradení pacienti vo veku ≥ 12 rokov s ťažkou HA bez predchádzajúcej anamnézy inhibítorov s dokumentovanou epizodickou alebo profylaktickou liečbou (≥ 150 dní pre NIS, ≥ 24 mesiacov pre HAVEN 3) pred zaradením. V prípade predchádzajúcej epizodickej liečby, pacienti mali mať dokumentovaných ≥ 5 krvácaní počas obdobia 24 týždňov pred zaradením, pri predchádzajúcej profylaktickej

liečbe takáto podmienka zaradenia do štúdie nebola. V štúdií HAVEN 3 boli do ramien A, B, C randomizovaní pacienti, ktorí boli predtým liečení epizodicky, do ramena D boli zaradení pacienti liečení pred vstupom do štúdie profylakticky.

Zo štúdií boli vyradení pacienti s neadekvátnymi hematologickými, renálnymi a hepatálnymi parametrami a zo štúdie HAVEN 3 aj pacienti, ktorí mali iné krvácajúce ochorenie okrem HA a mali príznaky alebo za posledných 12 mesiacov podstúpili liečbu tromboembolického ochorenia.

V NMA sú zahrnuté štúdie s pacientmi väčšinou s ťažkou HA vo veku ≥ 12 rokov (≥ 7 rokov v štúdií Valentino 2012) bez inhibítorov s predchádzajúcou dokumentovanou liečbou pred zaradením a v dobrom výkonnostnom stave. V štúdií Valentino 2012 mali byť pacienti za posledných 12 mesiacov liečení len epizodicky. Zo štúdie LEOPOLD 2 boli vyradení pacienti, ktorí dostávali v posledných 5 rokoch profylaktickú liečbu FVIII viac ako 6 po sebe idúcich mesiacov, zo štúdie SPINART viac ako 12 po sebe idúcich mesiacov. V štúdií HAVEN 3 boli v ramenách A, B, C s profylaktickým podávaním EMI zaradení len pacienti s predchádzajúcou epizodickou liečbou pred vstupom do štúdie v trvaní ≥ 24 týždňov, v štúdií A-LONG v ramenách s profylaktickým podávaním rFVIIIFc pacienti s predchádzajúcou epizodickou liečbou v trvaní ≥ 12 mesiacov.

Opis populácie zo štúdií

V štúdiách bolo 100 % zastúpenie mužov. Priemerný vek v NIS bol 34 rokov (12 – 76 rokov), v štúdií HAVEN 3 vrátane ramena D bol 38 rokov (13 – 77 rokov). Cieľové kĺby, definované ako veľké kĺby, do ktorých nastali aspoň 3 krvácania v období 24 týždňov pred začiatkom štúdie HAVEN 3, boli identifikované u 85 % pacientov (76 z 89) na predchádzajúcej epizodickej liečbe a 41 % (26 z 63) na predchádzajúcej profylaktickej liečbe.

Vybrané charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA

Štúdia	Medián veku (rozsah)	Pacienti s ťažkou HA (podiel FVIII < 1 %)
HAVEN 3	36,5 – 41 (16 – 77)	100 %
A-LONG	30 (12 – 65)	100 %
LEOPOLD 2	28,5 (14 – 59)	100 %
SPINART	29 (15 – 50)	96 % (3 pacienti podiel 1,1 – 1,3 %)
Valentino 2012	26 (7 – 59)	86,3 % (10 pacientov podiel ≥ 1 a < 2 %)

Zdroj: [27, 42, 43]

Čas analýzy dát

Medián dĺžky obdobia sledovania v štúdií HAVEN 3 predstavoval 29,6 týždňa v ramene A (EMI 1,5 mg/kg QW) a 31,3 týždňa v ramene B (EMI 3 mg/kg Q2W). V ramene C bez profylaxie bol medián sledovania 24,0 týždňa (počítajúc len obdobie primárnej analýzy, pred možnosťou prejsť a liečbu EMI). V ramene D sa nachádzali pacienti zaradení v predchádzajúcom období v NIS s mediánom sledovania 30,1 týždňa, pričom v štúdií HAVEN 3 bol medián sledovania týchto pacientov 33,7 týždňa počas profylaktického podávania EMI 1,5 mg/kg QW.

V štúdií A-LONG predstavoval medián sledovania 28 – 32,1 týždňa. V crossover štúdií LEOPOLD 2 boli pacientom v jednotlivých ramenách podávané 2 vybrané liečebné režimy, každý počas 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania profylaktickej liečby v štúdií Valentino 2012 bola 11,3 - 11,9 mesiaca a liečby *on demand* 6,1 mesiaca. V štúdií SPINART predstavoval medián dĺžky podávania profylaktickej liečby 15,5 mesiaca, pričom medián dĺžky sledovania bol 36,3 mesiaca.

4.2.3. Výsledky účinnosti profylaxie EMI v porovnaní bez profylaxie a v porovnaní s profylaxiou FVIII

Mortalita (D0001) [36, 39]

Mortalita sa v štúdiách sledovala len v rámci bezpečnosti. V štúdiu HAVEN 3 nebolo zaznamenané žiadne úmrtie. V NIS bolo zaznamenané jedno úmrtie s infarktom myokardu ako príčinou potvrdenou pitvou.

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [27, 36, 45]

Výsledky štúdie HAVEN 3 preukázali v oboch ramenách s profylaxiou EMI štatisticky významnú nižšiu mieru liečených krvácaní ABR na úrovni 1,5 (95 % CI 0,9 – 2,5) pri dávke 1,5 mg/kg QW a 1,3 (95 % 0,8 – 2,3) pri dávke 3 mg/kg Q2W oproti úrovni 38,2 (95 % 22,9 – 63,8). Miera krvácania bola nižšia o 96 % v ramene A (RR 0,04; 95 % CI 0,02 – 0,08) a o 97 % v ramene B (RR 0,03; 95 % CI 0,02 – 0,07) oproti ramenu C bez profylaxie. Pacientov, ktorí nemali žiadne liečené udalosti krvácania bolo na profylaktickej liečbe EMI v ramene A 56 % (95 % CI 38 – 72) a v ramene B 60 % (95 % CI 42 – 76), v porovnaní s ramenom C bez profylaktickej liečby, v ktorom mali všetci pacienti udalosti krvácania. V ramenách s profylaxiou EMI sa preukázalo oproti žiadnej profylaxii štatisticky významné zníženie ročnej miery krvácaní, konkrétne v sledovaných parametroch ABR-AB, ABR-SB, ABR-JB, ABR-TJB, pričom miera zníženia sa pohybovala na úrovni 94 – 98 %. Podrobnosti o výsledkoch sú na obrázku nižšie (Obrázok 5).

V ramene D spomedzi všetkých účastníkov na profylaktickej liečbe EMI (n = 63) v dávke 1,5 mg/kg QW bol výskyt ABR na úrovni 1,6 (95 % CI 1,1 – 2,4) a 56 % pacientov nemalo žiadnu udalosť krvácania.

Intraindividuálne porovnanie (Obrázok 6) 48 pacientov v ramene D, ktorí predtým podstúpili profylaktickú liečbu FVIII v NIS poukazuje na nižšiu mieru ABR na profylaktickej liečbe EMI (1,5; 95 % CI 1,0 – 2,3) ako na profylaktickej liečbe FVIII (4,8; 95 % CI 3,2 – 7,1) u týchto pacientov, čo predstavuje o 68 % zníženie miery krvácania v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51).

V exploračnej analýze bolo zistené klinicky významné priemerné zlepšenie skóre zdravia kĺbov pri hemofílii (HJHS) v 48. týždni oproti východiskovej hodnote, -2,13 (95 % CI -3,96 až -0,29), ktoré sa pozorovalo u pacientov na profylaxii EMI s aspoň jedným definovaným cieľovým kĺbom, pričom zlepšenie pretrvalo aj v 96. týždni.

NMA preukázala superioritu profylaxie EMI voči epizodickej liečbe FVIII (Tabuľka 8). V základnom scenári NMA bola celková miera liečených krvácaní na profylaktickej liečbe EMI nižšia ako na profylaktickej liečbe FVIII. RR = 0,36 (95 % CrI 0,13 – 0,95) EMI 1,5 mg/kg QW voči FVIII a RR = 0,31 (0,11 – 0,84) EMI 3,0 mg Q2W voči FVIII. Pravdepodobnosť, že profylaxia EMI (QW) je lepšia ako profylaxia FVIII predstavovala 97,8 %. Všetky analýzy citlivosti potvrdili nižšiu mieru krvácania pre EMI oproti epizodickej liečbe aj profylaktickej liečbe okrem jedného prípadu, EMI QW v analýze citlivosti so zahrnutím štúdie Valentino 2012 nedosiahol štatisticky významný výsledok v znížení krvácania oproti profylaxii FVIII (RR = 0,40; CrI 0,15 – 1,10).

Tabuľka 8: Výsledky NMA Reyes et al.

	RR (95 % CrI) riadok vs. stĺpec		
	Profylaxia FVIII	Profylaxia EMI 1,5 mg/kg QW	Profylaxia EMI 3,0 mg/kg Q2W
Profylaxia FVIII		2,80 (1,06 – 7,64)	3,19 (1,19-9,21)
Profylaxia EMI 1,5 mg/kg QW	0,36 (0,13-0,95)		1,13 (0,46-2,84)
Profylaxia EMI 3,0 mg/kg Q2W	0,31 (0,11-0,84)	0,88 (0,35-2,18)	

Zdroj: [27 supplementary Table 10]

Obrázok 5: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramenách A, B, C

Variable	Group A: Emicizumab Once Weekly (N=36)	Group B: Emicizumab Every 2 Wk (N=35)	Group C: No Prophylaxis (N=18)
Median duration of efficacy period (range) — wk†	29.6 (17.3–49.6)	31.3 (7.3–50.6)	24.0 (14.4–25.0)
Bleeding events treated with factor VIII‡			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.5 (0.9–2.5)	1.3 (0.8–2.3)	38.2 (22.9–63.8)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.04 (0.02–0.08)	0.03 (0.02–0.07)	—
Percent difference vs. control	–96	–97	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.5)	0.0 (0.0–1.9)	40.4 (25.3–56.7)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	56 (38–72)	60 (42–76)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (78–98)	94 (81–99)	6 (<1–27)
All bleeding events, regardless of treatment with factor VIII			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	2.5 (1.6–3.9)	2.6 (1.6–4.3)	47.6 (28.5–79.6)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.05 (0.03–0.10)	0.06 (0.03–0.10)	—
Percent difference vs. control	–95	–94	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.6 (0.0–3.9)	1.6 (0.0–4.0)	46.9 (26.1–73.9)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	50 (33–67)	40 (24–58)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	86 (70–95)	86 (70–95)	6 (<1–27)
Treated events of spontaneous bleeding			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.0 (0.5–1.9)	0.3 (0.1–0.8)	15.6 (7.6–31.9)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.06 (0.03–0.15)	0.02 (0.01–0.06)	—
Percent difference vs. control	–94	–98	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–1.3)	0.0 (0.0–0.0)	10.8 (2.1–25.9)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	67 (49–81)	89 (73–97)	22 (6–48)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	94 (81–99)	100 (90–100)	39 (17–64)
Treated events of joint bleeding			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.1 (0.6–1.9)	0.9 (0.4–1.7)	26.5 (14.7–47.8)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.04 (0.02–0.09)	0.03 (0.02–0.07)	—
Percent difference vs. control	–96	–97	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–1.9)	0.0 (0.0–1.3)	21.3 (14.5–41.3)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	58 (41–74)	74 (57–88)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	94 (81–99)	97 (85–100)	17 (4–41)
Treated events of target-joint bleeding¶			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	0.6 (0.3–1.4)	0.7 (0.3–1.6)	13.0 (5.2–32.3)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.05 (0.02–0.14)	0.05 (0.02–0.15)	—
Percent difference vs. control	–95	–95	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–1.4)	0.0 (0.0–0.0)	12.8 (0.0–39.1)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	69 (52–84)	77 (60–90)	28 (10–54)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	97 (86–100)	97 (85–100)	39 (17–64)

* Participants in groups A, B, and C had received episodic treatment with factor VIII previously. IQR denotes interquartile range.

† The start of the efficacy period for each participant was the first day with available data. The end of the efficacy period in groups A and B was the day of clinical cutoff or treatment discontinuation. The end of the efficacy period in group C was the day before the first dose of emicizumab or the day of discontinuation.

‡ The primary analysis occurred after the last randomly assigned participant and at least 40 participants from group D had completed 24 weeks in the trial or had withdrawn. Three participants who withdrew had a follow-up duration that was shorter than 24 weeks.

§ The annualized bleeding rate was calculated with the use of a negative binomial-regression model.

¶ Target joints were defined as major joints (e.g., hip, elbow, wrist, shoulder, knee, and ankle) in which at least three bleeding events occurred over the 24-week period before trial entry.

| P<0.001 for the comparison with group C.

Zdroj: [36]

Obrázok 6: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramene D porovnané s výsledkami z NIS u tých istých pacientov

Variable	Group D in Current Trial: Emicizumab Prophylaxis (N = 48)	Noninterventional Study: Factor VIII Prophylaxis (N = 48)
Median duration of efficacy period (range) — wk [†]	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI) [‡]	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.32 (0.20–0.51)	—
Percent difference vs. control	–68 [§]	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

* Data are shown for 48 participants in group D who had participated in an earlier noninterventional study of factor VIII prophylaxis. In group D, these participants received emicizumab at a once-weekly dose of 1.5 mg per kilogram.

[†] The efficacy period for the noninterventional study group was defined as the time between the day of handheld-device activation and either the date of study withdrawal or completion, whichever occurred first.

[‡] The annualized bleeding rate was calculated with the use of a negative binomial-regression model.

[§] P<0.001 for the comparison with the noninterventional study.

Zdroj: [36]

Kvalita života (D0012, D0013) [36]

Kvalita života bola meraná prostredníctvom dotazníkov uvedených vyššie. Na základe dotazníka Haem-A-Qol v podskupine fyzického zdravia v 25. týždni bol zistený klinický významný a štatisticky signifikantný rozdiel 15,97 bodov (95 % CI 1,2 – 30,8) v ramene B s profylaxiou EMI 3 mg/kg Q2W oproti ramenu C bez profylaxie. Rozdiel 12,5 bodov (95 % CI –2,0 – 27,0) v ramene A s EMI 1,5 mg/kg QW oproti ramenu C bez profylaxie nebol štatisticky signifikantný. Neskoršie porovnanie nebolo považované za štatisticky signifikantné z dôvodu poradia koncových bodov v štruktúre hierarchického testovania.

Pacienti hodnotili v dotazníku EmiPref aj preferenciu voči terapii EMI s.c. alebo FVIII i.v, 45 zo 46 účastníkov (98 %; 95 % CI 88 – 100) v ramene D preferovalo profylaxiu EMI oproti profylaxii FVIII.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Nežiaduce reakcie na liek (ADR; adverse drug reactions) u pediatrických, dospievajúcich a dospelých pacientov boli skúmané v klinických skúšaní fázy III (HAVEN1, HAVEN 2, HAVEN 3 a HAVEN 4), v ktorých 373 pacientov s HA dostalo aspoň jednu dávku Hemlibry, medián trvania expozície bol 33 týždňov (rozsah 0,1 – 94,3). V hodnotení bezpečnosti sme vychádzali zo štúdie HAVEN 3 opísanej vyššie v podkapitole 4.2.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (150 pacientov).

V NMA nebola bezpečnosť analyzovaná.

Bezpečnosť profylaxie EMI v porovnaní s profylaxiou FVIII nie je dostupná.

4.3.3. Výsledky bezpečnosti profylaxie EMI v porovnaní bez profylaxie

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [11, 36, 37]

Medzi najčastejšie ADR patrili reakcie na podania injekcie (20 %), bolesť kĺbov (15 %) a bolesť hlavy (14 %). Prípady trombotickej mikroangiopatie sa vyskytli u 3 pacientov (< 1 %), závažné trombotické príhody u 2 (< 1 %). Celkovo traja pacienti (< 1 %) predčasne ukončili liečbu z dôvodu ADR. V súhrnne hodnotených klinických skúšaní bolo celkovo 668 pacientov testovaných na prítomnosť protilátok proti EMI. U 34 pacientov (5,1 %) sa zistila pozitívna protilátok proti EMI. Bezpečnostný profil Hemlibry bol medzi dojčatami, deťmi, dospelými celkovo zhodný [11].

Prehľad bezpečnosti zo štúdie HAVEN 3 pre populáciu pacientov ≥ 12 rokov uvádzame v tabuľke (Tabuľka 9), prehľad pre ramená s profylaxiou EMI na obrázku (Obrázok 7). V ramene C bez profylaxie mali pacienti po primárnej analýze možnosť prejsť na profylaxiu EMI. Podrobnú diskusiu k bezpečnosti zo štúdie HAVEN 3 uvádzame nižšie:

- V štúdiu HAVEN 3 sa vyskytlo dokopy 543 nežiaducich udalostí (AE) u 127 zo 150 pacientov (85 %), ktorí podstúpili profylaxiu EMI. Najčastejší AE predstavoval reakciu na podanie injekcie (25 %), bolesť kĺbov (19 %), nazofaryngitídu (12 %), bolesť hlavy (11 %), infekcie horného dýchacieho traktu (11 %) a chrípku (6 %) (Obrázok 7).
- V ramene bez profylaxie bol výskyt menej častý pre AE (33,3 %) aj AE stupňa ≥ 3 (5,6 %) (Tabuľka 9, Obrázok 7).
- Závažné AE sa vyskytli v ramenách s EMI po prvotnej analýze 14 pacientov, žiadny z týchto AE nebol daný do súvisu s liečbou EMI. Závažné AE predstavovali krvácanie (4 pacienti), poruchy srdca (1), infekciu (3), muskuloskeletárne poruchy (3), uvoľnenie ortopedického zariadenia (1), psychiatrické poruchy (1), traumy (1). U jedného pacienta, ktorému bola zvýšená dávka na 3 mg/kg, sa objavil prípad nefrolitiázy (Obrázok 7).
- Jeden pacient ukončil liečbu z dôvodu nežávažných AE stupňa 1 – 2 (insomnia, alopecia, nočné mory, letargia, pruritus, bolesť hlavy a depresívna nálada), ktoré boli hodnotiteľom považované za majúce súvis s liečbou EMI.
- Počas štúdie nenastalo žiadne úmrtie, trombotická mikroangiopatia ani trombotické príhody.
- Nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII počas profylaxie EMI.

Tabuľka 9: Bezpečnosť v klinickej štúdiu HAVEN 3

Premenná	Rameno A profylaxia EMI 1,5 mg/kg QW	Rameno B profylaxia EMI 3 mg/kg Q2W	Rameno C bez profylaxie	Rameno C profylaxia EMI 3 mg/kg Q2W	Rameno D profylaxia EMI 1,5 mg/kg QW
Výskyt AE počas prvých 24 týždňov					
Počet účastníkov	n = 36	n = 35	n = 18	n = 16	n = 63
Medián dĺžky trvania expozície v týždňoch (rozsah)	30,0 (21,4 – 49,6)	31,3 (24,4 – 50,6)	24,0 (14,4 – 25,0)	7,57 (0,3 – 26,3)	33,7 (18,4 – 49,6)
Aspoň 1 AE (% pacientov)	94,4	85,7	33,3	50,0	87,3
Aspoň 1 AE stupňa ≥ 3 (%)	8,3	11,4	5,6	0	9,3
Reakcia na podanie injekcie (%)	25	20	0	12,5	33,3
Celkový výskyt AE od začiatku do ukončenia štúdie					
Počet účastníkov	n = 36	n = 35	n = 18	n = 17	n = 63
Medián dĺžky trvania expozície v týždňoch (rozsah)	262,3 (14,4 – 288,3)		24,0 (14,4 – 25,0)	262,3 (14,4 – 288,3)	
Závažné AE – počet pacientov (%)	10 (27,8)	8 (22,9)	1 (5,6)	1 (5,8)	16 (25,4)
Ostatné AE – počet pacientov (%)	35 (97,2)	33 (94,3)	5 (27,8)	15 (88,2)	61 (96, 8)
Najčastejšie AE (nie závažné) – počet pacientov (%)					
Reakcia na podanie injekcie	10 (27,8)	8 (22,9)	0	4 (23,5)	24 (38,1)
Nazofaryngitída	9 (25,0)	8 (22,9)	1 (5,6)	3 (17,7)	20 (31,8)
Influenza	7 (19,4)	4 (11,4)	0	2 (11,8)	9 (14,3)
Infekcie horných dýchacích ciest	8 (22,2)	6 (17,1)	1 (5,6)	3 (17,7)	14 (22,2)
Bolesť kĺbov	16 (44,4)	11 (31,4)	1 (5,6)	3 (17,7)	25 (39,7)
Bolesť hlavy	7 (19,4)	7 (20,0)	1 (5,6)	2 (11,8)	14 (22,2)

Zdroj: [37]

Obrázok 7: Bezpečnosť v klinickej štúdií HAVEN 3 v ramenách s profylaxiou EMI

Variable	Group A: Emicizumab Once Weekly (N=36)	Group B: Emicizumab Every 2 Wk (N=35)	Group C: Emicizumab Every 2 Wk (N=16)*	Group D: Emicizumab Once Weekly (N=63)	Total (N=150)
Median duration of exposure period (range) — wk	29.3 (17.3–49.1)	30.1 (6.1–50.1)	7.1 (0.1–26.1)	33.1 (18.0–48.1)	29.0 (0.1–50.1)
No. of adverse events	143	145	19	236	543
Most common adverse events — no. of participants (%)†					
Injection-site reaction‡	9 (25)	7 (20)	2 (12)	20 (32)	38 (25)
Upper respiratory tract infection	4 (11)	4 (11)	0	8 (13)	16 (11)
Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)	0	10 (16)	18 (12)
Arthralgia	7 (19)	6 (17)	1 (6)	14 (22)	28 (19)
Headache	3 (8)	4 (11)	1 (6)	8 (13)	16 (11)
Influenza	1 (3)	3 (9)	0	5 (8)	9 (6)
No. of serious adverse events§	1	3	0	10	14
Adverse event leading to discontinuation of treatment — no. of participants (%)	0	1 (3)¶	0	0	1 (1)

* Data are for the period of emicizumab prophylaxis only. At the clinical cutoff date, one participant was lost to follow-up and another was waiting to start emicizumab therapy.

† Shown are events that occurred in at least 5% of all the participants who received emicizumab prophylaxis.

‡ The injection-site events were of grade 1 or 2.

§ Serious adverse events included a bleeding event (in four participants), cardiac disorder (in one), infection (in three), musculoskeletal disorder (in three), loosening of an orthopedic device (in one), psychiatric disorder (in one), and trauma (in one). An event of nephrolithiasis occurred in one participant after the dose was increased to 3 mg per kilogram per week. None of these events were considered by the investigator to be related to emicizumab treatment.

¶ One participant in group B discontinued treatment because of multiple low-grade adverse events (insomnia [grade 2], alopecia [grade 1], nightmare [grade 2], lethargy [grade 2], pruritus [grade 1], headache [grade 1], and depressed mood [grade 1]) that were considered by the investigator to be related to emicizumab.

Zdroj: [36]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [11]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie. Hemlibra je určená na použitie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie Hemlibry sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ, ak lekár rozhodne, že je to vhodné. Neodporúča sa, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pacienti s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≥ 12 rokov liečení profylaktickou liečbou EMI mali v štúdiu HAVEN 3 štatisticky signifikantnú nižšiu ročnú mieru krvácaní v primárnych aj sekundárnych ukazovateľoch oproti pacientom liečených epizodicky faktorom VIII, pričom miera zníženia sa pohybovala na úrovni 94 – 98 %. Pri dávke 1,5 mg/kg EMI QW bola ročná miera liečeného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 0,9 – 2,5), pri dávke 3 mg/kg EMI Q2W na úrovni 1,3 (95 % CI 0,8 – 2,3), v porovnaní s pacientmi, ktorí profylaxiu nedostávali na úrovni 38,2 (95 % CI 22,9 – 63,8). Klinicky významný rozdiel v kvalite života bol zistený v prospech dávkovania EMI 3 mg/kg Q2W oproti liečbe bez profylaxie z dotazníku Haem-A-Qol, ostatné výstupy nespĺnili podmienku štatistickej alebo klinickej signifikancie.

Konštatujeme, že štandardom liečby pacientov s ťažkou HA je aj na Slovensku profylaktické podávanie FVIII, porovnanie s epizodickým podávaním preto nepovažujeme za relevantné.

Porovnanie profylaktickej liečby EMI s profylaktickou liečbou FVIII bolo vykonané v štúdiu HAVEN 3 na základe historickej kontroly. Intraindividuálna analýza bola vykonaná u pacientov, ktorí boli najskôr liečení FVIII a následne EMI. **V tejto analýze mali pacienti výskyt ročného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 1,0 – 2,3) pri profylaxii EMI oproti 4,8 (3,2 – 7,1) pri profylaxii FVIII**, čo predstavuje o 68 % zníženie miery krvácania v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51). Toto porovnanie nepovažujeme za adekvátne a výsledky z tejto analýzy sú spojené so značnou neistotou, keďže sa porovnávajú dve ramená z rôznych štúdií, vykonané v odlišnom čase aj podmienkach (typ štúdie, adherencia na liečbu).

V exploračnej analýze štúdie HAVEN 3 bolo určené skóre zdravia kĺbov pri hemofilii (HJHS). Východiskové HJHS bolo nižšie u pacientov s predchádzajúcou profylaxiou FVIII, vo veku < 40 rokov a bez určeného cieľového kĺbu. Pozorovalo sa zlepšenie (pokles HJHS) v 48. týždni profylaxie EMI (24. týždni v prípade ramena C) oproti východiskovej hodnote, priemerne $-1,86$ (95 % CI $-3,53$ až $-0,20$). Klinicky signifikantné priemerné zlepšenie v 48. týždni profylaxie EMI oproti východiskovej hodnote, $-2,13$ (95 % CI $-3,96$ až $-0,29$), sa pozorovalo u pacientov s aspoň jedným cieľovým kĺbom, pričom zlepšenie pretrvalo aj v 96. týždni profylaxie EMI.

Nepriame porovnanie naznačilo v základom scenári a väčšine analýz citlivosti štatisticky signifikantné zníženie rizika krvácania pri profylaxii EMI oproti epizodickej liečbe FVIII aj oproti profylaxii FVIII. Zníženie miery krvácania voči profylaxii FVIII QW predstavovalo pri profylaxii EMI 1,5 mg/kg 64 % (RR = 0,36; 95 % CI 0,13 – 0,95) a pri profylaxii EMI 3 mg/kg Q2W 69 % (RR = 0,31; 0,11 – 0,84). V analýze citlivosti so zahrnutím štúdie Valentino 2012 dosiahol EMI QW štatisticky nesignifikantný, numericky výhodnejší výsledok v znížení krvácania oproti profylaxii FVIII (RR = 0,40; CI 0,15 – 1,10). Jednoznačný záver nemohol byť vyvodенý vzhľadom na malý počet zahrnutých štúdií, chýbajúce preparáty FVIII, rozdielnu definíciu sledovaného ukazovateľa krvácania a limitovanú prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.

Porovnanie účinnosti EMI s rôznymi typmi preparátov (pdCFC, rCFC a EHL) nie je dostupné. V štúdiu HAVEN 3 a NIS neboli konkrétne použité preparáty a ich pôvod špecifikované. V NMA sa porovnávala účinnosť EMI s rekombinantnými preparátmi FVIII, rCFC a EHL. WFH vo svojich odporúčaní nevyjadriло preferenciu rekombinantných preparátov CFC voči plazmatickým preparátom CFC. Rekombinantné preparáty považuje za porovnateľné v klinickej účinnosti s plazmatickými. Výber konkrétneho preparátu aj s ohľadom na dĺžku účinku (SHL verus EHL) má byť individuálne prispôsobený danému pacientovi [8]. **Vzhľadom na mechanizmus účinku FVIII a odporúčaný individuálny výber konkrétnych preparátov pre daného pacienta, predpokladáme, že pri odporúčanom, resp. vhodne nastavenom dávkovaní FVIII pre konkrétneho pacienta, je klinická účinnosť medzi pdCFC, rCFC a EHL porovnateľná.**

Dôkaz pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov oproti profylaktickej liečbe FVIII chýba. DR predložil nekontrolovanú štúdiu HOHOEMI, ktorú sme z dôvodu nízkej internej validity neakceptovali. Klinická štúdia HAVEN 2 realizovaná na populácii pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov s HA s inhibítorm faktorom FVIII (diskutovaná v NIHO hodnotení lieku Hemlibra 42A [46]) naznačila, že profylaxia EMI môže znížovať mieru krvácania v porovnaní s režimom bez profylaxie bypassovou liečbou. V štúdiu HAVEN 7 realizovanej na populácii pacientov vo veku ≤ 12 mesiacov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII sa nepozorovalo u pacientov žiadne spontánne krvácanie. Tieto dôkazy sú však spojené s veľkou neistotou kvôli nízkej internej validite oboch štúdií. V štúdiách HAVEN 2 a HAVEN 7 podobne ako v prípade štúdie HOHOEMI chýbalo kontrolné rameno profylaktickej liečby FVIII a veľkou limitáciou je nízky počet zahrnutých pacientov. Výsledky štúdií HOHOEMI, HAVEN 2 a HAVEN 7

nezodpovedajú otázku či je profylaxia liekom Hemlibra v populácii pediatrických pacientov s ťažkou HA bez inhibítora účinnejšia a bezpečnejšia ako profylaxia FVIII.

V štúdií HAVEN 3 bol zistený klinicky významný rozdiel v kvalite života len pri dávkovaní EMI 3 mg/kg Q2W oproti liečbe *on demand* (pri dávkovaní EMI 1,5 mg/kg QW sa klinicky významný rozdiel oproti liečbe *on demand* nepreukázal), kvalita života EMI oproti profylaktickej liečbe FVIII nie je dostupná. Za prínos profylaxie EMI v kvalite života možno považovať menej časté podávanie a subkutánny spôsob aplikácie, na rozdiel od častejšieho intravenózneho podávania koncentrátov FVIII.

Bezpečnostný profil lieku Hemlibra je celkovo priaznivý vo všetkých vekových kategóriách, najčastejšími AE boli reakcie na podania injekcie, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. 24-týždňové obdobie sledovania v štúdií HAVEN 3 je dostatočné, počet pacientov v štúdií bol malý. V štúdií HAVEN 7 u pediatickej populácie nebolo zistené žiadne nové bezpečnostné riziko. **Dáta o bezpečnosti profylaxie EMI v porovnaní s profylaxiou FVIII v populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora nie sú dostupné.** Počas profylaktického podávania EMI nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII. Podávanie EMI môže viesť k vzniku protilátok na EMI.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia HAVEN 3

CADTH konštatoval, že charakteristiky pacientov v troch randomizovaných ramenách (A, B, C) štúdie HAVEN 3 boli vyvážené a všetky ukazovatele miery krvácania boli analyzované s vhodnými štatistickými metódami. Samotný dizajn štúdie mohol ovplyvniť jeho internú validitu, v štúdií chýbalo zaslepenie, čo môže skresľovať výsledky v prospech EMI. Celkovo ale CADTH hodnotil štúdiu HAVEN 3 ako štúdiu s malým rizikom bias vo väčšine kategórií [47].

Intraindividuálna analýza profylaktickej liečby EMI a profylaktickej liečby FVIII

Podmienky, za ktorých prebehli štúdie HAVEN 3 a NIS nie sú porovnateľné, keďže HAVEN 3 je kontrolovaná štúdia, zatiaľ čo NIS predstavuje nekontrolovanú, observačnú štúdiu. CADTH konštatoval, že toto porovnanie je na úrovni naivného porovnania klinickej účinnosti [47]. Tiež nie je jasné, ako boli pacienti do NIS vybraní, čo predstavuje riziko selekčného bias. Podľa IQWiG nie sú rozdiely v miere krvácania dostatočne veľké na to, aby ich nebolo možné vysvetliť výlučne rôznymi podmienkami štúdií [48].

Klinická štúdia HAVEN 4

Štúdia HAVEN 4 je otvorená, nerandomizovaná, nekontrolovaná, dvojstupňová, jednoramenná štúdia fázy 3. V štúdií nebola kontrolná skupina a výsledky profylaxie EMI nie sú porovnané s režimom bez profylaxie ani s režimom s profylaxiou FVIII. V klinickej štúdií HAVEN 4 neboli definované primárne a sekundárne ukazovatele, analýzy všetkých ukazovateľov boli len opisné a nevykonalo sa testovanie hypotéz [47]. Z dôvodu nízkej internej validity sme ju nezahrnuli do hodnotenia klinického prínosu EMI.

Klinická štúdia HOHOEMI

DR predložil ako dôkaz účinnosti u pediatickej populácie s ťažkou HA bez inhibítora nerandomizovanú, nekontrolovanú, otvorenú štúdiu HOHOEMI, vykonanú v Japonsku. V štúdií nebola žiadna kontrolná skupina, primárnym ukazovateľom bola miera ABR. Miera krvácaní počas profylaxie EMI bola porovnaná intraindividuálne s mierou krvácaní na predchádzajúcej profylaxii FVIII, získanej na základe dokumentovaných krvácaní. Limitáciou štúdie je jej dizajn, chýbajúce zaslepenie, chýbajúca kontrolná skupina a malá vzorka pacientov (n = 13). Podľa CADTH nemôžu byť odvodené závery o účinnosti EMI, pretože chýba testovanie štatistických hypotéz oproti kontrolnej skupine [47]. Túto štúdiu z dôvodu nízkej internej validity nepovažujeme za vhodnú na analýzu prínosu profylaxie EMI voči profylaxii FVIII u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov.

Klinická štúdia HAVEN 7

Štúdia HAVEN 7 je multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia fázy 3. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti od narodenia do veku 12 mesiacov predtým neliečení alebo minimálne liečení. Hlavnou limitáciou štúdie je jej dizajn (nezaslepená, nekontrolovaná) a malý počet zahrnutých pacientov – 54 pacientov k poslednému dátumu cut-off

v 03/2022 [49]. Túto štúdiu z dôvodu nízkej internej validity nepovažujeme za vhodnú na analýzu prínosu profylaxie EMI voči profylaxii FVIII u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 1 rok.

NMA

Autori NMA sa snažili identifikovať všetky relevantné štúdie podľa definovaného PICO. V analýze nie sú obsiahnuté všetky typy CFC (pdCFC vôbec, z EHL preparátov len jeden). Štúdie zahrnuté v NMA tvoria sieť, sú prepojené prostredníctvom podávania FVIII epizodicky. V NMA neboli dostupné priame a nepriame porovnania pre dvojicu intervencií, keďže sieť nemala uzavreté slučky. Autori posúdili riziko bias na základe dotazníku NICE, pričom vo všetkých RCT štúdiách identifikovali aspoň čiastočné riziko. Ako štúdie s celkovo nízkym rizikom boli vyhodnotené HAVEN 3, LEOPOLD 2 a SPINART. Štúdia len s historickou kontrolnou skupinou (Valentino 2012) bola vyhodnotená podľa dotazníka NIH ako štúdia celkovo s dobrou kvalitou [27 supplementary material]. CADHT kritizoval nezahrnutie ramena D zo štúdie HAVEN 3 (intra-individuálne porovnanie profylaxie EMI s profylaxiou FVIII), pričom v SA3 bola zahrnutá štúdia Valentino 2012 s on-demand a následne profylaktickou liečbou [47].

Ukazovateľ miera liečených krvácaní bol v jednotlivých štúdiách definovaný odlišne, čo môže predstavovať problém. Pre dve štúdie (LEOPOLD 2, Valentino 2012) nebola definícia ukazovateľa jasná, tieto neboli zahrnuté do SA2. Kvalita života ani bezpečnosť neboli v NMA posudzované. Autori analýzy predpokladali, že SHL a EHL FVIII tvoria jednu skupinu, rovnako ako rozdielne preparáty v rámci profylaktickej alebo *on demand* liečby.

Modifikátormi efektu liečby v prípade HA by mohla byť závažnosť ochorenia a prítomnosť inhibítorov, zahrnuté štúdie ale nepredstavujú toto riziko. Všetky analýzy boli vykonané metódou random-effects (okrem SA2). Výsledky pre všetky dvojice intervencií a všetky analýzy sú reportované ako rate ratio (porovnáva mieru liečených krvácaní medzi dvomi liečbami) s intervalmi kredibility. Závery sú vyvážené, limitáciou je zahrnutie rozdielnych preparátov posudzovaných ako rovnaký terapeutický prístup. Vzhľadom na malý počet štúdií a teda chýbajúce intervencie z dostupných preparátov FVIII, výsledky neposkytujú komplexný obraz.

CADTH konštatoval, že vzhľadom na rozdiely v dizajne štúdií, malý počet zahrnutých štúdií, rozdielne časové body sledovaných ukazovateľov, rozdielnu (alebo chýbajúcu) definíciu ukazovateľov a rozdielne intervencie posudzované spoločne (rôzne preparáty FVIII s rôznym dávkovaním vrátane EHL) nie je možné vyvodit' z NMA jednoznačné závery [47].

Sponzorom NMA Reyes et al. bol Hoffman – La Roche, pričom autori konflikty záujmov deklarovali. Validita NMA bola zhodnotená podľa ISPOR dotazníka [50], prehľad je uvedený v časti 9.6. v prílohe tohto hodnotenia (Tabuľka 27).

Externá validita

Klinická štúdia HAVEN 3

Všetci pacienti v klinickej štúdii HAVEN 3 mali ťažkú HA (s aktivitou koagulačného FVIII < 1 %) a boli mužského pohlavia. Štúdia zahŕňala pacientov ≥ 12 rokov, priemerný vek v štúdii bol 38 rokov. Na Slovensku sú s HA najviac zastúpené skupiny pacientov vo veku 19 – 44 rokov (42 %) a 45 + (41 %) [2]. V dôsledku exkluzívnych kritérií a zahrnutej populácie pacientov je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať horší efekt liečby ako boli pozorované v štúdii (napríklad starší pacienti, pacienti s iným krvácajúcim ochorením okrem HA alebo tromboembolickým ochorením).

Prínos EMI je v štúdii HAVEN 3 dokázaný len voči režimu bez profylaxie, nie voči profylaktickému podávaniu FVIII. Primárnym cieľom štúdie bolo porovnanie ročnej miery krvácaní pri profylaktickom podávaní EMI s epizodickou liečbou FVIII. Liek Hemlibra má nahradiť doteraz používanú terapiu, ktorou je podľa odporúčaní u pacientov s ťažkou HA profylaktické podávanie FVIII. V dizajne štúdie chýba rameno, v ktorom by boli pacienti liečení profylaktickou liečbou FVIII. Väčšina pacientov (pacienti v ramenách A, B, C) bola pred vstupom do štúdie liečená epizodicky FVIII. Toto je v rozpore s aktuálnymi medzinárodnými odporúčaniami, v ktorých sa pre pacientov s ťažkou HA vysoko odporúča profylaktická liečba v takej dávke, aby predchádzala krvácaniam [8]. Podľa hlásení WFH stúpa aj na Slovensku počet pacientov liečených profylakticky, v roku 2020 bolo takto liečených podľa WHF 96 % pacientov ≤ 18 rokov a 63 % pacientov > 18 rokov, v roku 2021 už 98 % ≤ 18 rokov a 75 % > 18 rokov. Dáta sú bez uvedenia konkrétneho typu a stupňa závažnosti [2, 51]. Podľa CADTH zahrnutie pacientov s nekontrolovaným krvácaním mohlo neúmerne zväčšiť efekt EMI [47]. Podľa NHS nemôže byť efekt profylaxie EMI u pacientov s predchádzajúcou epizodickou liečbou prenositeľný na pacientov s predchádzajúcou profylaktickou liečbou [52]. Prenositeľnosť výsledkov zo štúdie HAVEN 3 na slovenskú populáciu považujeme za limitovanú.

Intraindividuálna analýza profylaktickej liečby EMI a profylaktickej liečby FVIII

V NIS predstavovala adherencia na predpísanú frekvenciu profylaxie FVIII > 80 % trvania štúdie iba u dvoch tretín pacientov. Adherencia bola odvodená z dávky aspoň 47 IU/kg FVIII na týždeň. Ako konštatoval IQWiG, v prípade rekombinantného oktokoгу alfa v dávkovaní 20 – 40 IU/kg každé 2-3 dni je toto dávka na spodnej hranici, aby bola

zabezpečená profylaxia pacientov so závažnou HA. Pôvodne mala byť adherencia podmienkou zaradenia do štúdie HAVEN 3, táto podmienka bola ale zrušená [47]. NHS predpokladá, že nedostatočná adherencia na profylaktickú liečbu mohla byť dôsledkom vyššej miery krvácaní v NIS [52].

NMA

Populácia pacientov v NMA zahŕňala v základnom scenári a dvoch analýzach citlivosti pacientov vo veku 12 – 77 rokov, v tretej analýze citlivosti (z ktorej výsledok nebol štatisticky signifikantný) pacientov vo veku 7 – 77 rokov. Konštatujeme, že dôkaz pre populáciu detí chýba. V štúdiách boli zahrnutí pacienti s ťažkou HA bez inhibítora, minimum pacientov malo stredne ťažkú HA s podielom FVIII < 2 %. Za problém považujeme vylúčenie pacientov s predchádzajúcou profylaktickou liečbou (v štúdiách Valentino 2012, LEOPOLD 2, SPINART) alebo zahrnutie len pacientov s predchádzajúcou epizodickou liečbou za posledné obdobie (≥ 24 týždňov v štúdiu HAVEN 3 a ≥ 12 mesiacov v štúdiu A-LONG). Toto nie je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami ani praxou na Slovensku, keďže dnes väčšina pacientov s ťažkou HA užíva FVIII profylakticky. Prenositelnosť výsledkov NMA na slovenskú populáciu pacientov je preto limitovaná.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s profylaxiou EMI a komparátorom profylaxiou FVIII v populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora všetkých vekových kategórií, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Emicizumab v NIHO nastavení pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur/mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol EMI voči mixu komparátorov ICUR na úrovni [redacted] €/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Prístup váženia nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečby komparátormi považujeme za neakceptovateľný z dôvodu veľkých rozdielov v nákladoch jednotlivých typov preparátov. Pri porovnaní EMI voči komparátorom jednotlivo dosahuje EMI voči pdCFC ICUR [redacted] €/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by teda na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava [redacted] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni, aby bola dosiahnutá nákladová efektívnosť voči komparátoru pdCFC. DR požadovaná úhrada vo výške [redacted] €/mg predstavuje zľavu vo výške [redacted] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni za jednotlivé balenia lieku Hemlibra, nespĺňa tak podmienku nákladovej efektívnosti. V predloženom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje EMI ICUR voči pdCFC vo výške 23,7 milióna €/QALY, voči rCFC vo výške 17,9 milióna €/QALY a voči EHL vo výške 2,1 milióna €/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. EMI dosahuje klinický prínos voči každému z komparátorov na úrovni +[redacted] QALY. Aby bol liek Hemlibra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., **úhrada by mohla byť maximálne vo výške [redacted] €/mg, teda:**

- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 831,53 eur,
- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 652,69 eur,
- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 384,41 eur.

NIHO uvádza aj alternatívny informatívny scenár, nakoľko DR, Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy (SSHT), Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitetnej nemocnice Martin a Odborník A nesushlasili s porovnaním EMI osobitne voči plazmatickým koagulačným faktorom. V prípade, že by boli ponechané všetky ostatné zmeny vykonané NIHO, **ICUR voči rCFC by bol na úrovni 17,9 milióna €/QALY,** pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Aby bol liek Hemlibra v tomto scenári nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, mala by byť **úhrada maximálne vo výške [redacted] €/mg, teda:**

- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 831,53 eur,
- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 652,69 eur,
- [redacted] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 384,41 eur.

Nezahrnutie komparátora pdCFC nepovažuje NIHO za metodicky správne. Svetová hemofilická federácia (WHF z angl. World Federation of Hemophilia) nevyjadrila preferenciu v používaní rCFC voči pdCFC a považuje ich za klinicky ekvivalentné. Podľa SSHT je použitie rôznych typov koncentrátov FVIII (pdCFC, rCFC, EHL) ako aj nefaktorových liečiv (EMI) akceptované a všetky možnosti sa považujú za adekvátne. Odborník A vidí význam podania prvých 50 – 75 dávok pdCFC u predtým neliečených pacientov, až následne prechod na rCFC. Napriek trendu postupného prechodu pacientov na rCFC a EHL, preparáty pdCFC sú v slovenskej klinickej praxi aktuálne stále značne využívané, podľa údajov Národného hemofilického centra za rok 2022 bolo nimi v populácii ťažkej HA bez inhibítora profylakticky liečených 41 % pediatrických a 34 % dospelých a dospievajúcich pacientov (≥ 12 rokov). NIHO uskutočňuje výber komparátorov v súlade s §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. a s §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z.

Pre vylúčenie pdCFC z komparátorov by bolo nutné upraviť indikačné obmedzenie EMI. Na základe vyjadrenia Odborníka A by sa mohlo zdať ako možnosť obmedziť indikáciu EMI na podanie až po 75 dávkach pdCFC. Takáto a každá ďalšia úprava však nezodpovedá medzinárodným odporúčaniam ani odbornému usmerneniu MZ SR na liečbu pacientov s hemofíliou.

Výsledok je spojený s nízkou neistotou, že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti, z toho dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy).

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

DR predložil ekonomický model v ktorom porovnal nákladovú efektívnosť EMI voči mixu komparátorov. Za základný scenár považujeme nami upravený model, ktorý umožňuje porovnať nákladovú efektívnosť EMI voči každému z komparátorov jednotlivo:

- pdCFC (plazmatické SHL preparáty),
- rCFC (rekombinantné SHL preparáty),
- EHL (rekombinantné EHL preparáty).

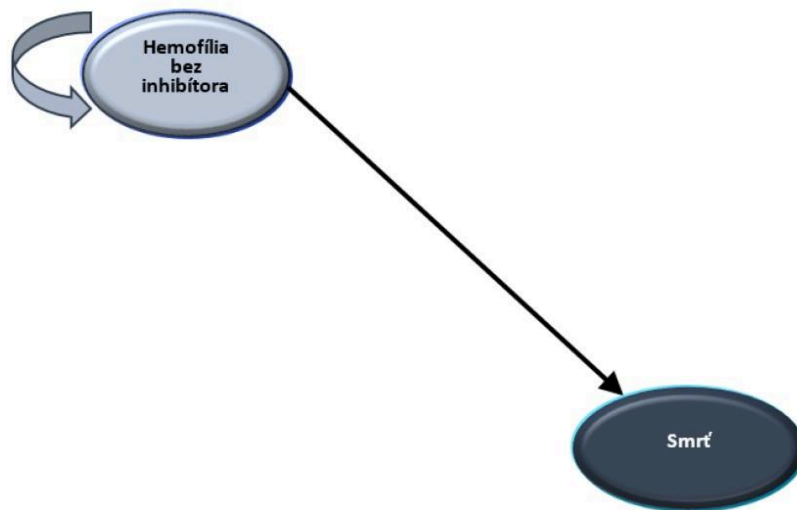
V základnom scenári je výsledok ICUR EMI voči pdCFC ■■■, ICUR EMI voči rCFC ■■■ a výsledok ICUR EMI voči EHL ■■■.

DR v odpovedi na Výzvu č. 1 (vzývajúca DR k vyjadreniu sa k nastaveniam modelu nákladovej efektívnosti podľa NIHO) doplnil ekonomický model s alternatívnym scenárom. V modeli s alternatívnym scenárom DR vôbec nezohľadňuje používanie plazmatických koagulačných faktorov v profylaktickej liečbe ani v liečbe prelomového krvácania. DR v alternatívnom scenári porovnal nákladovú efektívnosť EMI voči mixu komparátorov rCFC a EHL (s vylúčením pdCFC). Tento model nepovažujeme za relevantný, používanie pdCFC a ich značné zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku je nespochybniteľné. Porovnanie nákladovej efektívnosti EMI voči mixu komparátorov rCFC a EHL neakceptujeme z dôvodu veľkých rozdielov v nákladoch na jednotlivé typy preparátov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model typu Markovov model (MM). Pacienti sa môžu nachádzať v dvoch stavoch – „hemofília bez inhibítora“ (živí pacienti) a „smrť“ (mŕtvi pacienti) (Obrázok 8). Pravdepodobnosť prechodu medzi stavmi je daná všeobecnou mortalitou upravenou o štandardizovanú mieru úmrtnosti pacientov s hemofíliou. Dĺžka modelovaného cyklu je 1 rok. Pacienti sú na jednej liečbe liečení až do smrti, zmena liečby sa nezvažuje. V rámci stavu „Hemofília bez inhibítora“ (živí) majú pacienti podľa ramena liečby pridelenú ročnú mieru krvácania (ABR), prelomové krvácanie sa tak nemodeluje ako samostatný stav. Miera ABR pre jednotlivé liečebné ramená je odvodená zo štúdie HAVEN 3 a NMA Reyes et al., 2019 (podrobne v časti 5.2.3). DR predložil porovnanie s komparátorom profylaxia FVIII, ktorý zahŕňa mix pdCFC, rCFC a EHL preparátov.

Obrázok 8: Schéma Markovovho modelu s dvomi stavmi pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora



Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme, nepovažujeme ho však za optimálny z dôvodu zvoleného spôsobu modelovania a predpokladu dlhodobého prínosu na základe predložených klinických dôkazov. **Neakceptujeme porovnanie EMI s terapeutickým mixom preparátov pdCFC, rCFC a EHL**. Podrobnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zvolený spôsob modelovania, v ktorom sa pacienti nachádzajú len v stavoch živí a mŕtvi neodráža primerane povahu ochorenia. U časti pacientov s HA bez inhibítora FVIII môže nastať rozvoj inhibítora, čo nie je zohľadnené. Rovnako nie je zohľadnený kumulatívny vplyv krvácania na zdravotný stav pacienta, jeho kvalitu života, pravdepodobnosť komplikácií, úmrtia. Pre CADTH bol predložený podobný ekonomický model, pričom pacienti v stave živí boli ďalej rozdelení podľa počtu liečených ročných krvácaní (0, 1, 2, 3 alebo viac). CADTH považoval štruktúru predloženého modelu za problematickú, vhodný model by mal zachytávať všetky relevantné klinické a biologické procesy [53 str. 13]. CADTH za limitáciu farmako-ekonomického modelu považoval aj chýbajúce komparátory, konkrétne preparáty pdCFC, ale nebol schopný tento nedostatok odstrániť [53 str. 15, 16].
- Klinickým dôkazom aplikovaným v modeli sa podrobnejšie venujeme v časti 5.2.3. a časti hodnotenia klinického prínosu.
- Pre český SÚKL bol dodaný Markovov model s inou štruktúrou a viacerými stavmi. Model zohľadňoval možnosť rozvoja inhibítora a využitie imunitolancnej liečby (ITI) na ich eradikáciu, krvácanie bolo priradené podľa liečebného ramena a nebolo modelované ako samostatný stav [54].
- Za relevantné komparátory považuje NIHO tri rôzne typy preparátov FVIII, a to pdCFC, rCFC a EHL, pričom ich klinickú účinnosť považuje za navzájom porovnateľnú. DR zohľadnil všetky tri typy preparátov vo forme terapeutického mixu. Napriek predpokladanej porovnateľnej účinnosti jednotlivých typov preparátov, **použitie terapeutického mixu neakceptujeme z dôvodu veľkých rozdielov v nákladoch jednotlivých typov preparátov**. Nákladom na liečbu sa podrobne venujeme v časti 5.2.6 (Tabuľka 14). Podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. a §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z. má byť o.i. pri porovnaní zvolená medicínska intervencia alebo kombinácia, ktorá je štandardne používaná v podmienkach bežnej terapeuticko-praxe a vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu je nákladovo najefektívnejšia.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 2 roky (predpoklad DR). Zvolený bol časový horizont 99 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model počíta so 100 % zastúpením mužov. Priemerná hmotnosť pacienta s ťažkou HA vychádza z údajov NHC za rok 2022 (predložené DR).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme počiatočný vek a časový horizont. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Počiatočný vek celej kohorty pacientov považujeme za nízky. V súčasnosti je na Slovensku liečených podľa údajov NHC s ťažkou HA bez inhibítora 244 pacientov, z toho 42 (17 %) je vo veku 0 – 12 rokov. Na profylaktickej liečbe je 198 pacientov s ťažkou HA bez inhibítora, z toho 41 (21 %) vo veku < 12 rokov. **Vstupný vek sme v súlade s hodnotením 42A [46] nastavili na 10 rokov.** Táto zmena spôsobí navýšenie ICUR EMI voči pdCFC o 3,3 mil. €/QALY.
- V štúdiu HAVEN 3 bol priemerný vek pacientov 39,8 rokov, klinický dôkaz v porovnaní s profylaktickou liečbou FVIII v populácii pediatrických pacientov chýba. Z povahy ochorenia vyžadujú pacienti liečbu od detstva, na základe mechanizmu účinku liečiva sa dá predpokladať, že pediatrickí budú liečení aj liekom Hemlibra. Klinickí experti pre CADTH potvrdili, že EMI môže byť podávaný pediatrickým pacientom aj vo veku jedného roka a že účinnosť a bezpečnosť EMI by nemala byť závislá od veku. Z dôvodu zosúladenia sa s klinickými dôkazmi však nastavil CADTH vstupný vek podľa priemerného veku v štúdiu HAVEN 3 a vstupný vek 2 roky overil v analýze citlivosti [53 str. 13, 14, 17].
- CADTH nemal výhrady k celoživotnému časovému horizontu. Akceptujeme celoživotný horizont, vzhľadom na zvýšenie začiatkového veku na 10 rokov sme horizont upravili na 90 rokov. Zmena časového horizontu na 90 rokov nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami, nastavenie akceptujeme.
- Model pracuje so slovenskou úmrtnostnou tabuľkou so 100 % zastúpením mužov. Vzhľadom na povahu ochorenia (postihuje najmä mužov, ťažká HA postihuje mužov takmer výhradne) nastavenie akceptujeme.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR odvodzuje účinnosť EMI v porovnaní s profylaktickou liečbou FVIII na základe štúdie HAVEN 3 a nepriameho porovnania NMA Reyes et al., 2019, podrobnejšiu diskusiu o odvodení miery ABR uvádzame v časti 5.2.4.

V modeli sa neaplikujú náklady ani disutility za nežiaduce udalosti, vzhľadom na to, že v štúdiu HAVEN 3 sa nežiaduce udalosti stupňa ≥ 3 nevyskytli.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme neaplikovanie nežiaducich udalostí v modeli. Pre CADTH odvodil DR mieru nežiaducich udalostí zo štúdie HAVEN 1 (pacienti s HA s inhibítorm FVIII), čo môže byť problematické, keďže podľa klinických expertov oslovených CADTH je u pacientov bez inhibítora očakávaná nižšia miera nežiaducich udalostí. Použitie miery výskytu nežiaducich udalostí zo štúdie HAVEN 1 by teda mohlo výskyt nežiaducich udalostí nadhodnocovať [53 str. 16, 17].

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Predložený Markovov model obsahuje dva zdravotné stavy pacientov. Prechodové pravdepodobnosti medzi stavom živí a mŕtvi sú v jednotlivých ramenách rovnaké. Živým pacientom je v každom ramene pridelená ročná miera ABR (rozdielna pre EMI a pre profylaxiu FVIII) bez modelovania pravdepodobnosti prechodu, keďže krvácanie nie je vnímané ako samostatný zdravotný stav. Prínos EMI nespočíva v rozdielnej miere prežívania pacientov ale v nižšej miere ročného rizika krvácania, ktoré sa prejaví nižšou disutilitou. V modeli sa predpokladá, že artroplastika sa u pacientov na profylaktickej liečbe EMI alebo FVIII nevykonáva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zvolené nastavenie **akceptujeme**, nepovažujeme ho však za optimálne. Zvolený spôsob modelovania neodráža primerane povahu ochorenia. Za klinicky plauzibilné by sme považovali zdravotné stavy zohľadňujúce riziko (aj opakovaného) krvácania a z toho vyplývajúce dôsledky (napríklad riziko artroplastiky), ako aj možnosť rozvoja inhibítora FVIII.

Riziko krvácania

Ročné riziko krvácania (miera ABR) pre EMI je prevzaté z ročnej miery liečených krvácaní v štúdiu HAVEN 3 v ramene D (EMI v dávke 1,5 mg/kg QW; ABR 1,5; 95 % CI 1,0 – 2,3) pri mediáne sledovania 33,7 týždňa. Riziko krvácania pre profylaxiu FVIII je vypočítané pomocou RR získaného z NMA Reyes et al. (RR = 2,80 pre profylaxiu FVIII vs. EMI 1,5 mg/kg QW, viď Tabuľka 8 v časti 4.2.3). RR sa aplikuje na hodnotu ABR v ramene EMI (2,8 x 1,5), výsledkom je ABR 4,2 v ramene profylaxie FVIII pre všetky komparátory.

Zvolené nastavenie **akceptujeme**, zároveň však upozorňujeme na nízku validitu vedeckých dôkazov a extrapoláciu krátkodobých výsledkov zo štúdie HAVEN 3 na celožitovný horizont. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Miera ABR pre EMI na úrovni 1,5 pochádza zo štúdie HAVEN 3 z nerandomizovaného ramena D s mediánom sledovania 33,7 týždňa. Akceptujeme hodnotu ABR na úrovni 1,5; hodnota je rovnaká ako výsledok z randomizovaného ramena A (EMI 1,5 mg/kg QW) s mediánom sledovania 29,6 týždňa. Miera ABR pochádzajúca z krátkodobých výsledkov zo štúdie HAVEN 3 sa v modeli extrapoluje na celožitovný časový horizont, môže tak dochádzať k nepresnostiam, keďže skutočný klinický efekt sa môže počas dlhšieho sledovania meniť.
- Výsledky NMA nemusia byť spoľahlivé z dôvodu problémov v internej aj externej validite NMA diskutovanej v časti 4.4.2. Problémom je najmä malý počet zahrnutých štúdií, rozdielna definícia sledovaného ukazovateľa krvácania, chýbajúce preparáty FVIII, rozdielny čas sledovania pacientov v zahrnutých štúdiách a limitovaná prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.
- CADTH poukázal na viaceré limitácie NMA (diskutované v časti 4.4.2) a preferoval pri odvodení efektu použiť intraindividuálne porovnanie EMI z ramena D zo štúdie HAVEN 3 (ABR = 1,5) oproti predchádzajúcej profylaxii FVIII z NIS (ABR = 4,8) u rovnakých pacientov. Napriek preferovaniu intraindividuálneho porovnania CADTH upozorňuje, že ide o nerandomizované, naivné porovnanie s rizikom skreslenia výsledkov [53 str. 14].
- **Akceptujeme odvodenie ABR pre ramená profylaxie FVIII aplikáciou RR z NMA na mieru ABR v ramene EMI s výslednou hodnotou ABR 4,2 v ramene profylaxie FVIII.** Napriek pochybnostiam plynúcim z povahy vedeckých dôkazov považujeme prístup s využitím NMA za konzervatívnejší, keďže predpokladá, že pacienti na profylaxii FVIII krvácajú menej (v porovnaní s prístupom s využitím NIS, ktorý preferoval CADTH), teda nastavenie DR vedie k menšiemu rozdielu medzi ramenami.
- Miery ABR pre profylaxiu FVIII sme použili v odvodení nákladovej efektívnosti pre všetky komparátory rovnaké: pdCFC, rCFC a EHL, keďže klinickú účinnosť medzi rôznymi preparátmi FVIII považujeme za porovnateľnú.

Riziko úmrtia

Pravdepodobnosť prechodu do stavu „smrť“ je modelovaná na základe údajov o priemernej všeobecnej mortalite mužov na Slovensku v roku 2021, údaje pochádzajú zo ŠÚ SR. Všeobecná mortalita je ďalej násobená štandardizovanou mierou úmrtnosti (SMR z angl. standardized mortality ratio) pacientov s hemofíliou. SMR vychádza z publikácie Derby et al. [55], ide o mieru, o ktorú je mortalita pacientov s HA vyššia oproti mortalite vo všeobecnej mužskej populácii. Pre pacientov s ťažkou HA má byť podľa publikácie SMR na úrovni 2,69; pre pacientov s miernou až stredne ťažkou HA na úrovni 1,19. DR použil pre rameno EMI aj rameno s profylaxiou FVIII hodnotu SMR na úrovni 1,19.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme dané nastavenie. Voľba hodnoty SMR (1,19 alebo 2,69) nemá vplyv na inkrementálne výsledky, keďže pre obe ramená je použitá rovnaká hodnota. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR odôvodnil použitie SMR na úrovni 1,19 pre požadovanú populáciu (ťažká HA) predpokladom, že profylaktická liečba znižuje riziko krvácania, čím by mal pacient prechádzať z ťažkej závažnosti HA do strednej ťažkej HA. DR nepredložil dôkaz pre toto tvrdenie. Závažnosť hemofílie sa stanovuje podľa úrovne deficiencie vlastných faktorov zrážania [8].
- CADTH vyjadril neistotu plynúcu z daného nastavenia, ale nevyjadril sa proti použitiu hodnoty SMR 1,19 v populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora [53 str. 16]. V populácii pacientov s HA s inhibítormi CADTH akceptoval hodnotu 1,19, na základe vyjadrenia klinických odborníkov o jeho plauzibilitate [56 str. 34, 35].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty utilít uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). Hodnoty utilít majú pochádzať z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie HAVEN 3. V modeli sa aplikuje disutilita 0,0015 za jedno prelomové krvácanie. DR bol požiadaný o vysvetlenie zdroja hodnoty disutility za krvácanie. DR odpovedal, že zdrojom je štúdia NIS [39, 57] a rozsiahly dokument k NIS je predmetom duševného vlastníctva, pričom distribúcia nie je povolená. V modeli nie sú zohľadnené disutility z dôvodu nežiaducich účinkov, čo DR odôvodňuje tým, že v štúdiu HAVEN 3 neboli nežiaduce účinky stupňa ≥ 3 pozorované.

Tabuľka 10: Prehľad kvality života v ekonomickom modeli podľa liečebného ramena

Liečebné rameno	Utilita
Emicizumab	0,760
Profylaktická liečba FVIII	0,760

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Hodnota utilít predložená DR pre populáciu pacientov s inhibítorom FVIII pre rameno s EMI predstavuje 0,810 [46, hodnotenie NIHO 42A/2023]. Pre pacientov bez inhibítora FVIII (populácia v tomto hodnotení) predpokladá DR nižšiu hodnotu utility na úrovni 0,760, hoci je na mieste predpokladať, že sú títo pacienti v lepšom zdravotnom stave. Navyše hodnota 0,810 pre pacientov s inhibítorom FVIII v sebe už pravdepodobne zahŕňa disutilitu za krvácania, keďže v modeli nebola samostatne zohľadnená. Hodnota utilít pre pacientov bez inhibítora FVIII sa preto zdá neprimerane nízka. Základná hodnota utility neovplyvňuje výsledky inkrementálnych QALY z dôvodu rovnakého prežívania pacientov na EMI aj profylaktickej liečbe preparátmi FVIII, preto **predložené hodnoty utilít akceptujeme**.
- CADTH preferoval rovnaké hodnoty utilít pre ramená intervencie a komparátorov a zároveň aplikoval dekrement utility z dôvodu krvácania (dekrement 0,003 za jedno prelomové krvácanie) a dekrement utility z dôvodu i.v. podania komparátorov. Dekrement utilít za nežiaduce udalosti nebol aplikovaný. Základná hodnota utilít kanadskej populácie predstavovala pre obe ramená 0,908 [53 str. 15, 17, 30].
- Spôsob odvodenia disutility za krvácania nemôžeme kvôli nedodaniu týchto informácií overiť. Hodnota disutility má podľa DR pochádzať z NIS (non-intervenčná, prospektívna štúdia), čo je pre silu dôkazu takejto štúdie problematické. Vzhľadom na nízku hodnotu základných utilít pochádzajúcich zo štúdie HAVEN 3 (0,760 pre obe ramená) by sme predpokladali, že hodnota už zohľadňuje zhoršenú kvalitu života pacientov s ťažkou HA vrátane disutility spojenej s krvácaním. Vzhľadom na to, že DR predložená hodnota disutility (0,0015 na jedno krvácanie) je oproti nastaveniu CADTH konzervatívnejšia, dodaný predpoklad akceptujeme. Pre rôzne komparátory pdCFC, rCFC a EHL sme v NIHO nastavení použili rovnakú hodnotu utility pre profylaktickú liečbu FVIII dodanú DR.
- Preferujeme zohľadnenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku, ktoré sme nastavili podľa publikácie Ara, Brazier 2011 [58]. Zohľadnenie poklesu kvality života má zanedbateľný vplyv na ICUR.
- Akceptujeme nezohľadnenie disutilít za nežiaduce udalosti, tomuto aspektu sa venujeme v časti 5.2.3.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na lieky

Náklady na lieky vstupujú do modelu ako náklad na medzinárodnú jednotku (€/IU). Dávkovanie FVIII je vypočítané podľa potrebného množstva jednotiek na kilogram telesnej hmotnosti pacienta (IU/kg) a frekvencie dávkovania podľa SPC, dávkovanie EMI podľa potrebného množstva mg na kilogram telesnej hmotnosti pacienta a frekvencie dávkovania podľa SPC. V prípade EMI sa počíta s odlišnou úvodnou nasycovacou dávkou počas prvých štyroch týždňov (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Dávkovanie jednotlivých intervencií použité v modeli

Typ preparátu	Dávka IU/kg alebo mg/kg	Frekvencia dávkovania za 1 týždeň pri profylaktickej liečbe
pdCFC	30 IU/kg	2,8
rCFC	30 IU/kg	2,8
EHL (Elocta)	50 IU/kg	1,75
EHL (Adynovi)	45 IU/kg	2,0
EHL (Afstyla)	35 IU/kg	2,5
Hemlibra (úvodná dávka)	3,0 mg/kg	1,0
Hemlibra (udržiavacia dávka)	1,5 mg/kg	1,0

Zdroj: [12]

Náklady na IU pre jednotlivé preparáty sú vypočítané na základe údajov zo ZKL k 04/2023, pričom DR dodal dokument vysvetľujúci spôsob výpočtu: náklad na IU je vypočítaný ako podiel úhrady ZP za balenie a počtu jednotiek, ktoré balenie obsahuje. V prípade EMI vychádza DR pri výpočte nákladov na mg z navrhovanej úhrady (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Náklady na jednotku použité v modeli

Typ preparátu	Náklad na jednotku (€/IU alebo €/mg)
pdCFC	0,311 €/IU
rCFC	0,550 €/IU
EHL (Elocta)	0,609 €/IU
EHL (Adynovi)	0,652 €/IU
EHL (Afstyla)	0,446 €/IU
Hemlibra	■ €/mg

Zdroj: [12]

Ročné náklady sú vypočítané z nákladov na jednotku, potrebnej dávky a frekvencie podávania. V scenári DR sú ročné náklady uvedené pre komparátor profylaxia FVIII (mix pdCFC, rCFC a EHL) súhrnne, pričom do úvahy sa berie zastúpenie jednotlivých preparátov (uvedené v tabuľke Tabuľka 3 v časti 3.2.4.). V prípade EMI sa rozlišujú náklady v prvom a druhom roku liečby kvôli úvodnej vyššej nasycovacej dávke EMI v trvaní 4 týždne (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Ročné náklady na liečbu v jednotlivých ramenách podľa DR

Intervencia	Náklad na rok (€/kg)
Hemlibra – prvý rok	■
Hemlibra – druhý a ďalšie roky	■
Profylaxia FVIII (pdCFC, rCFC a EHL) – prvý a ďalšie roky	2 140

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, viaceré aspekty sme upravili, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** dávkovací režim EMI a komparátorov, ktorý vychádza z SPC. Dávkovanie pdCFC a rCFC je podľa SPC totožné, odporúča sa podávať 20 - 40 IU/kg každé 2 - 3 dni [59, 60, 61, 62], model teda počíta so strednou hodnotou dávky a frekvencie podávania. V prípade EHL preparátov je zohľadnená taktiež stredná hodnota dávky a frekvencie podávania odporúčaná pri profylaktickej liečbe.
- **Neakceptujeme zahrnutie preparátu Afstyla.** V NIHO nastavení preparát Afstyla nevstupuje do výpočtu, keďže podľa dodaných údajov NHC ho neužíval žiaden pacient.
- EMI môže byť podľa SPC podávaný aj v dávke 3,0 mg/kg raz za dva týždne či 6,0 mg/kg raz za 4 týždne [11]. Výsledky klinickej účinnosti aplikované v modeli sa vzťahujú k použitému dávkovaniu 1,5 mg/kg raz týždenne, **akceptujeme** toto nastavenie.

- **Neakceptujeme náklady na jednotku v prípade preparátov FVIII vychádzajúce zo ZKL.** V prípade pdCFC a rCFC je jednotkový náklad určený ako vážený priemer na základe údajov o počte liečených pacientov z NHC. Lieky obsahujúce preparáty FVIII sú zabezpečované centrálnym nákupom vo VŠZP, pričom ich úhrada poisťovňou je určená na základe rámcovej dohody. Dohodnuté zľavy sa pohybujú na úrovni 13 – 53 %. V tabuľke nižšie (Tabuľka 14) uvádzame náklad na IU jednotlivých preparátov používaných za ostatné obdobie podľa NHC, vypočítaný ako podiel dohodnutej úhrady za balenie konkrétneho preparátu a počtu jednotiek v balení. Náklady boli upravené podľa verejne dostupných rámcových dohôd s VŠZP, prípadne ich dodatkov pre aktuálny rok, zdroje sú uvedené v tabuľke. Na základe dát NCZI [63] najväčší objem liekov s obsahom FVIII zabezpečuje pre svojich poistencov VŠZP.

Tabuľka 14: Náklady na jednotku v scenári NIHO

Typ preparátu	Náklad na jednotku (€/IU)	Zdroj
pdCFC (Octanate)	0,195	[64]
pdCFC (Fandhi)	0,181	[65]
pdCFC (Immunate)	0,183	[66]
rCFC (Advate)	0,256	[67]
rCFC (NovoEight)	0,250	[68]
rCFC (Nuwig)	0,270	[69]
rCFC (Refacto)	0,259*	[70]
EHL (Elocta)	0,410	[71]
EHL (Adynovi)	0,439**	[72]

*použitý najnižší náklad na jednotku podľa balenia obsahujúceho 250 IU; náklad na jednotku pri balení 500 IU = 0,261 €/IU; náklad na jednotku pri balení 1000 IU = 0,262 €/IU

**použitý najnižší náklad na jednotku podľa balenia obsahujúceho 500 IU; náklad na jednotku pri baleniach 1000 IU a 2000 IU = 0,440 €/IU;

- Priemerný náklad na jednotku pre komparátory pdCFC, rCFC a EHL bol vypočítaný na základe nákladov na jednotku konkrétnych preparátov a ich zastúpenia v profylaktickej liečbe ťažkej HA podľa údajov NHC (Tabuľka 4 v časti 3.2.4). Výsledky uvádzame v tabuľke (Tabuľka 15). Do farmako-ekonomického modelu vstupuje pre pdCFC a rCFC priemerný náklad na jednotku (Tabuľka 15) a pre lieky Elocta a Adynovi náklad na jednotku konkrétnych preparátov (Tabuľka 14).

Tabuľka 15: Priemerný náklad na jednotku a náklad na rok v scenári NIHO

Intervencia	Priemerný náklad na jednotku (€/IU)	Náklad na rok (€/kg)
pdCFC	0,187	821
rCFC	0,257	1 128
EHL	0,418	1 927

Zdroj: [NIHO výpočet]

- **Akceptujeme ročné náklady na liečbu liekom Hemlibra.** [REDACTED]
- **Neakceptujeme ročné náklady na profylaktickú liečbu** v podobe mixu terapií. V súlade so zmenou nastavenia komparátorov (diskutované v časti 5.2.1), ročné náklady uvádzame pre každý komparátor (pdCFC, rCFC a EHL) zvlášť (Tabuľka 15).
- Zapracovanie znížených nákladov na FVIII diskutované vo vyššie uvedených bodoch spôsobí voči základnému scenáru navýšenie ICUR EMI voči pdCFC o [REDACTED] €/QALY, navýšenie ICUR EMI voči rCFC o [REDACTED] €/QALY a navýšenie ICUR EMI voči EHL o [REDACTED] €/QALY. [REDACTED]
- NIHO v modeli pri súčte nákladov na liečbu v ramene EMI identifikoval technickú chybu, ktorá spôsobovala započítavanie vyšších nákladov EMI počas prvého roka liečby v každom modelovanom cykle,

teda aj v následných rokoch. Odstránením tejto chyby sa výsledný ICUR EMI voči pdCFC znížil o 1,9 mil. €/QALY oproti základnému scenáru.

- o *technická poznámka*: oprava prebehla na karte EMI v stĺpci W, časť vzorca obsahujúca [redacted] bola nahradená [redacted].

Náklady na liečbu krvácaní

Na zastavenie prelomového krvácania uvažuje DR o nutnosti aplikácie priemerne 13,81 IU preparátov FVIII s počtom aplikácií za prelomové krvácanie na úrovni 2,63. Pre získanie nákladu na jedno krvácanie sa počet IU násobí počtom aplikácií, priemernými nákladmi za typ preparátu FVIII a podielom pacientov na danej liečbe. Podľa miery ABR v jednotlivých ramenách sa tento náklad ďalej násobí počtom krvácaní. V odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol vzorec na výpočet požadovaného počtu jednotiek:

*Dávka = telesná hmotnosť (kg) * požadované zvýšenie faktora VIII (% alebo IU/dL) * 0,5 (IU/kg na IU/dl).*

Pri rozsiahlejšej hemartróze, krvácaní do svalov alebo hematóme je požadovaná hladina faktora FVIII 30 – 60 (% alebo IU/dL), pri miernom krvácaní 5 %, injekcia sa opakuje každých 12 až 24 hodín počas 3 – 4 dní. Dávka sa znižuje pri zotavení, použije sa priemer prvej a poslednej podanej dávky [73, 74].

Pri určení zastúpenia preparátov FVIII sa podľa DR používajú rCFC (51,22 %) alebo pdCFC (48,78 %) preparáty. Náklady na preparáty DR uvažuje podľa ZKL, pre pdCFC na úrovni 0,311 €/IU a pre rCFC na úrovni 0,550 €/IU. Výsledné náklady na prelomové krvácanie, ktoré DR aplikuje pre všetky ramená, sú 16 €/kg pacienta/krvácanie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme zastúpenie preparátov FVIII podľa DR aj počet jednotiek preparátov FVIII a počet aplikácií na prelomové krvácanie. Náklady na preparáty sme upravili, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v odpovedi nevysvetlil, ako bola vypočítaná dávka na zastavenie prelomového krvácania. Z uvedeného vzorca prevzatého z SPC preparátu Elocta je pri rozsiahlom krvácaní (pri predpoklade základnej hladiny 0IU/dL pri ťažkej HA) odporúčaná dávka 15 – 30 IU/1 kg telesnej hmotnosti opakujúca sa 3 až 8-krát. Pri miernom krvácaní je v DR uvedených zdrojoch pri neobmedzenom prístupe k preparátom odporúčaná dávka 10 – 20 IU/1 kg opakujúca sa 1 až 2-krát. Hodnoty dodané DR nie je možné overiť pre chýbajúce informácie o zastúpení jednotlivých typov krvácania podľa závažnosti. Z uvedeného vyplýva, že DR určená dávka na zastavenie prelomového krvácania 13,81 IU opakujúca sa 2,63-krát môže byť v prípade väčšieho podielu rozsiahlych krvácaní podhodnotená. Tento prístup považujeme za konzervatívny, keďže generuje nižšie náklady na krvácanie.
- Podľa údajov NHC dodaných DR v populácii s ťažkou HA bez inhibítora evidujeme na Slovensku 198 pacientov liečených výlučne profylakticky, 46 pacientov liečených výlučne epizodicky a 96 pacientov liečených profylakticky spolu s liečbou on demand pri krvácavej príhode za posledný rok. DR vo FER v tabuľke 19 uvádza 41 pacientov na liečbe *on demand*, na základe čoho odvodzuje zastúpenie preparátov FVIII pri prelomovom krvácaní. Predpoklad DR o zastúpení pacientov na liečbe *on demand* nie je v súlade s údajmi NHC (Tabuľka 16) a z údajov nie je jasné, aké je skutočné zastúpenie preparátov FVIII u pacientov, ktorí sú liečení profylakticky a u ktorých sa vyskytne prelomové krvácanie.
- Klinický odborník A pre NIHO uviedol, že počet pacientov na profylaktickej liečbe s ťažkou HA je 186 a na liečbe *on demand* 55. Podľa klinického odborníka A sa u pacientov bez inhibítora udržiava kontinuita liečby jedným typom koncentráту FVIII pri profylaxii aj pri liečbe krvácania.
- Vzhľadom na rozdielnosť vstupných údajov DR, údajov z NHC a údajov od odborníka A a zároveň malý dopad alternatívnych nastavení na výsledok nákladovej efektívnosti, akceptujeme nastavenie predložené DR. V klinickej praxi môže byť zastúpenie preparátov iné.

Tabuľka 16: Zastúpenie preparátov FVIII v liečbe *on demand*

Typ preparátu FVIII	Pacienti výlučne na liečbe <i>on demand</i>	
	Predpoklad DR	Údaje NHC
pdCFC	20 (49 %)	25 (54 %)
rCFC	21 (51 %)	21 (46 %)

Zdroj: [12]

- Náklady na preparáty FVIII sme upravili rovnako ako v bode „Náklady na lieky“ vyššie. Priemerný náklad na pdCFC predstavuje 0,187 €/IU, na rCFC 0,257 €/IU, pre preparát EHL Elocta 0,410 €/IU a pre preparát

EHL Adynovi 0,439 €/IU. Náklady na prelomové krvácanie sú vo všetkých ramenách rovnaké a predstavujú 8 €/kg na jedno prelomové krvácanie.

- Zpracovanie nižších nákladov na preparáty FVIII (diskusia v časti Náklady na lieky) má za následok aj zníženie nákladov na prelomové krvácanie. Celkovo táto zmena spôsobí oproti základnému scenáru navýšenie ICUR EMI voči pdCFC o ■■■ €/QALY, navýšenie ICUR EMI voči rCFC o ■■■ €/QALY a navýšenie ICUR EMI voči EHL o ■■■ €/QALY. Tento dopad uvádzame aj v časti náklady na lieky.

Ostatné náklady

DR nepočíta s inými nákladmi. Náklady na nežiaduce udalosti aj ich výskyt sú nulové. Výskyt hospitalizácií je pre rameno EMI na úrovni 0,37 dní ročne (údaj zo štúdie HAVEN 3), pre profylaktickú liečbu FVIII 0,89 dní (údaj z NIS) a pre liečbu FVIII on demand 0,24 dní ročne (HAVEN 3). Náklady na hospitalizácie sú nulové. Podľa DR nebolo možné uviesť náklady na jeden deň hospitalizácie, vzhľadom na spôsob úhrady na Slovensku, ktorý vychádza z ukončenej hospitalizácie. Nezahrnutie nákladov na hospitalizácie považuje DR za konzervatívny postup, keďže v ramene s EMI sa hospitalizácie vyskytujú menej často ako v ramenách s profylaxiou FVIII. V modeli sa predpokladá, že u pacientov na profylaktickej liečby EMI ani FVIII sa nevykonáva artroplastika. Náklady na podanie sa neaplikujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme nezahrnutie nežiaducich udalostí, už diskutované v bode 5.2.3.
- Akceptujeme postup DR nezahrnúť náklady na hospitalizácie. Údaje o dĺžke hospitalizácií pochádzajú z rôznych zdrojov a považujeme ich za klinicky nepravdepodobné a nekonzistentné. Pacienti na liečbe on demand FVIII by podľa dodaných údajov mali nižší výskyt hospitalizácií ako pacienti na profylaktickej liečbe EMI či profylaktickej liečbe FVIII. Nesúhlasíme, že náklady nebolo možné zahrnúť z dôvodu spôsobu úhrady hospitalizácie na Slovensku. Aj v prípade známych nákladov na hospitalizácie by bolo modelovanie hospitalizácií nespoľahlivé z dôvodu uvedených nekonzistentných frekvencií hospitalizácií medzi jednotlivými typmi liečob.
- Akceptujeme predpoklad, že artroplastika sa nevykonáva. Klinickí odborníci sa pre CADTH vyjadrili, že artroplastika je výsledkom zlého manažmentu ochorenia, nie výsledkom liečby. Liečba on demand často vedie k suboptimálnemu manažmentu HA. Počet artroplastík za život ostáva otázný [53 str. 16]. Zahrnutie artroplastík (model ponúka možnosť 2 artroplastiky za život v každom ramene) by viedlo len k zmene celkových nákladov a QALY, ale nevedlo k zmene inkrementálnych QALY ani k zmene ICUR. Pri správnom manažmente pacienta je navyše ich výskyt otázný. Ponechali sme pôvodné nastavenie.
- Akceptujeme nezahrnutie nákladov na podanie, keďže pacienti si liečbu aplikujú sami.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nezahrnul náklady na odpad nespotrebovaných liekoviek EMI či profylaktickej liečby FVIII.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Predpoklad DR, že pri aplikácii FVIII alebo lieku Hemlibra nedochádza k odpadu, je nereálny. S nastavením, pri ktorom sa dávka pacienta zaokrúhľuje na najbližší mg sa nestotožnil ani CADTH, takto vypočítané náklady považoval za podhodnotené. CADTH preferoval zaokrúhlenie dávky pre EMI aj pre FVIII na najbližšiu celú dostupnú liekovku [53 str. 15].
- Podľa SPC lieku Hemlibra sa pacientova dávka (v mg) a potrebný objem (v ml) určí podľa telesnej hmotnosti pacienta. Dávka a objem sa nakombinujú pomocou dostupných síl lieku, pričom sa nemajú v jednej injekčnej striekačke kombinovať rôzne koncentrácie lieku Hemlibra a nemá sa podávať objem väčší ako 2 ml na jednu injekciu (v určitých prípadoch sa preto podá viac ako jedna injekcia). Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky oproti určenej pacientovej dávke. Injekčné liekovky s injekčným roztokom Hemlibry sú určené iba na jednorazové použitie. Nepoužitý liek a odpad sa má zlikvidovať [11]. V prípade FVIII sa musí rekonštituovaný roztok ihneď použiť, nepoužitý liek a odpad sa má zlikvidovať [59].
- DR žiada o kategorizáciu jedného 1ml balenia s koncentráciou 30 mg/ml – balenie 1x1 ml (30 mg) a 2 balení s koncentráciou 150 mg/ml – balenie 1x0,4 ml (60 mg) a 1x0,7 ml (105 mg). Najbližšia dostupná dávka lieku Hemlibra bola vypočítaná kombináciou týchto balení.
- Podľa údajov NHC má dospelý pacient (≥ 19 rokov) s HA priemernú váhu 80 kg. Pri aplikácii udržiavacej dávky 1,5 mg/kg/týždeň by bola potrebná aplikácia 120 mg lieku Hemlibra. Zodpovedá to 2 baleniam po 60 mg, pričom nevznikne odpad. Predpoklad, že neexistuje v tejto skupine pacientov rôzna distribúcia

hmotnosti považujeme za nereálny. Keďže nie je dostupná distribúcia hmotnosti pacientov s hemofíliou na Slovensku, pri výpočte sme zvolili tieto zjednodušujúce predpoklady a postup:

- Nepočíta sa s rozdielnym odpadom pri nasycovacej dávke.
- V dospeljej populácii pri priemernej hmotnosti 80 kg má 50 % pacientov medzi 71 – 79 kg a 50 % pacientov má 81 – 89 kg. V detskej populácii medzi 10 – 18 rokom je priemerná hmotnosť 58 kg. 50 % pacientov má 48 – 57 kg a 50 % pacientov má 59 – 68 kg. Pre krajné hodnoty distribúcie je vypočítaná potrebná dávka lieku Hemlibra v mg, prípadne potrebná dávka FVIII.
- Pacientom sa v modeli prideli najbližšia dostupná dávka, t.j. 50 % dospelých pacientov má najbližšiu dostupnú dávku lieku Hemlibra 120 mg a 50 % pacientov má najbližšiu dostupnú dávku 135 mg, v prípade detí má 50 % najbližšiu dostupnú dávku 90 mg a 50 % 105 mg. Obdobný postup sa použil pri určení najbližšej dostupnej dávky pre komparátory: v prípade pdCFC a rCFC najmenšie balenie obsahuje 250 IU, v prípade preparátov Elocta a Adynovi 500 IU (Tabuľka 17).
- Pre lieky Elocta a Adynovi sa pre deti aj dospelých predpokladá zastúpenie podľa údajov z NHC na základe celej populácie, keďže údaje pre skupiny ≥ 19 rokov a 10 – 18 rokov nie sú dostupné. Miera odpadu pre EHL je vypočítaná váženým priemerom za oba preparáty.
- Zohľadnenie odpadu pre EMI aj komparátory v nastavení NIHO spôsobí navýšenie celkových nákladov EMI aj komparátorov, pričom ICUR EMI voči pdCFC sa zvýši o 4,7 mil. €/QALY oproti základnému scenáru.

Tabuľka 17: Výpočet odpadu na nespotrebované balenia podľa váhy pacientov

Preparát	Hmotnosť pacienta v kg	Jednorazová dávka na kg podľa SPC (mg)	Udržiavacia jednorazová dávka v mg/kg	Najbližšia dostupná dávka v mg kombináciou balení	Miera odpadu v %
Hemlibra	48	1,5	72	90	20
	68		102	105	3
	71		106,5	120	11
	89		133,5	135	1
Preparát	Hmotnosť pacienta v kg	Jednorazová dávka na kg podľa SPC (IU)	Udržiavacia jednorazová dávka IU/kg*	Najbližšia dostupná dávka v IU kombináciou balení	Miera odpadu v %
pdCFC rCFC	48	30	1440	1500	4
	68		2040	2250	9
	71		2130	2250	5
	89		2670	2750	3
EHL Elocta	48	50	2400	2500	4
	68		3400	3500	3
	71		3550	4000	11
	89		4450	4500	1
EHL Adynovi	48	45	2160	2500	14
	68		3060	3500	13
	71		3195	3500	9
	89		4005	4500	11

*bez ohľadu na frekvenciu podávania

Zdroj: [NIHO výpočet]

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita predloženej dokumentácie

DR predložil ekonomický model, ktorý je prehľadný, čo uľahčovalo jeho pochopenie. Výsledok sa prepočítava rýchlo, do pár sekúnd, bez použitia makra.

V predložennom farmako-ekonomickom rozbere sme identifikovali nesúlad v údajoch predložených DR a údajoch z NHC, z ktorých DR vychádza. Ďalšie aspekty, ktoré sme nepovažovali za dostatočne vysvetlené, sme s DR komunikovali mailom prostredníctvom žiadosti o súčinnosť (viac v časti 9.5).

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok scenára predloženého DR

DR predložil scenár, v ktorom porovnáva liek Hemlibra voči terapeutickému mixu pdCFC, rCFC a EHL (Tabuľka 18). V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol EMI voči mixu komparátorov ICUR na úrovni ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Prístup vážená nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečby komparátormi považujeme za neakceptovateľný z dôvodu veľkých rozdielov v nákladoch jednotlivých typov preparátov. Výsledky voči jednotlivým komparátorom uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Tabuľka 18: Výsledky scenára predloženého DR – mix komparátorov

Výsledky	EMI	Mix FVIII
Roky života (diskontované)	■■■	■■■
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■
Získané z liečby	■■■	■■■
Zníženie za krvácanie	■■■	■■■
Zníženie za artroplastiku	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady	■■■	■■■
Lieky	■■■	■■■
Podanie liekov	■■■	■■■
Liečba prelomového krvácania	■■■	■■■
Hospitalizácia	■■■	■■■
Manažment nežiaducich udalostí	■■■	■■■
Artroplastika	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
EMI vs. Komparátor		■■■
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		■■■
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota – v eur *		36 217

* doplnené NIHO

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

Za základný scenár považujeme NIHO upravený model, ktorý umožňuje porovnať nákladovú efektívnosť EMI voči každému z komparátorov jednotlivo: pdCFC (plazmatické SHL preparáty), rCFC (rekombinantné SHL preparáty), EHL (rekombinantné EHL preparáty).

Emicizumab v základnom scenári pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur/mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Pri porovnaní EMI voči komparátorom jednotlivo je výsledok ICUR EMI voči pdCFC ■■■, ICUR EMI voči rCFC ■■■ a výsledok ICUR EMI voči EHL ■■■, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. DR požadovaná úhrada vo výške ■■■ €/mg predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární za jednotlivé balenia lieku Hemlibra.

Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární, aby bola dosiahnutá nákladová efektívnosť voči komparátoru pdCFC.

Tabuľka 19: Výsledky scenára predloženého DR - komparátory jednotlivo

Výsledky	EMI	pdCFC	rCFC	EHL
Roky života (diskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
QALY				
Získané z liečby	■■■	■■■	■■■	■■■
Zníženie za krvácanie	■■■	■■■	■■■	■■■
Zníženie za artroplastiku	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady				
Lieky	■■■	■■■	■■■	■■■
Podanie liekov	■■■	■■■	■■■	■■■
Liečba prelomového krvácania	■■■	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácia	■■■	■■■	■■■	■■■
Manažment nežiaducich udalostí	■■■	■■■	■■■	■■■
Artroplastika	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
EMI vs. Komparátor				
Inkrementálne QALY		■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■	■■■
ICUR		■■■	■■■	■■■
Prahová hodnota - násobok *		2	2	2
Prahová hodnota - v eur *		36 217	36 217	36 217

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri porovnaní EMI voči jednotlivým komparátorom ukazuje, že EMI nie je nákladovo efektívny voči komparátorom pri požadovanej úhrade. Aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti, DR potrebuje už v predložennom nastavení poskytnúť zľavu na balenie lieku Hemlibra.

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

- Porovnanie nákladovej efektívnosti voči komparátorom jednotlivo (pdCFC, rCFC, EHL) pre ich rozdielne náklady. Klinickú účinnosť považujeme medzi komparátormi za porovnateľnú.
- Vstupný vek pacientov v modeli nastavený na 10 rokov, časový horizont na 90 rokov.
- Aplikuje sa zníženie utility vplyvom zvyšujúceho sa veku.
- Jednotkové náklady na lieky (FVIII) upravené na základe úhrad pri centrálnom nákupe VŠZP.
- Odstránená chyba vo vzorci pre počítanie ročných nákladov na EMI.
- Aplikuje sa zahrnutie nákladov na nespotrebované zvyšky liekoviek pri EMI aj komparátoroch.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, EMI dosahuje ICUR voči pdCFC na úrovni **23,7 milióna €/QALY**, ICUR voči rCFC na úrovni 17,9 milióna €/QALY a ICUR voči EHL na úrovni 2,1 milióna €/QALY, preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s pdCFC je 36 217 €/QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť výška úhrady za jedno balenie lieku Hemlibra v indikácii profylaxie pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII **maximálne vo výške [REDACTED] €/mg**, teda:

- [REDACTED] € za balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 831,53 eur,
- [REDACTED] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 3 652,69 eur,
- [REDACTED] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 6 384,41 eur.

NIHO uvádza aj alternatívny informatívny scenár, nakoľko DR, Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy (SSHT), Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin a Odborník A nesúhlasili s porovnaním EMI osobitne voči plazmatickým koagulačným faktorom. V prípade, že by boli ponechané všetky ostatné zmeny vykonané NIHO, **ICUR voči rCFC by bol na úrovni 17,9 milióna €/QALY**, pričom prahová hodnota je 36,2-tisíc €/QALY. Aby bol liek Hemlibra v tomto scenári nákladovo efektívny, mala by byť **úhrada maximálne vo výške [REDACTED] €/mg**, teda:

- [REDACTED] € za balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 831,53 eur,
- [REDACTED] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 3 652,69 eur,
- [REDACTED] € za balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 6 384,41 eur.

Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Výsledky	EMI	pdCFC	rCFC	EHL
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
QALY				
Získané z liečby	■	■	■	■
Zníženie za krvácanie	■	■	■	■
Zníženie za artroplastiku	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
Náklady				
Lieky	■	■	■	■
Podanie liekov	■	■	■	■
Liečba prelomového krvácania	■	■	■	■
Hospitalizácia	■	■	■	■
Manažment nežiaducich udalostí	■	■	■	■
Artroplastika	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
EMI vs. Komparátor				
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		23 656 713	17 877 495	2 126 043
Prahová hodnota – násobok		2	2	2
Prahová hodnota - v eur		36 217	36 217	36 217

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

Nezahrnutie komparátora pdCFC nepovažuje NIHO za metodicky správne. Svetová hemofilická federácia (WHF z angl. World Federation of Hemophilia) nevyjadrila preferenciu v používaní rCFC voči pdCFC a považuje ich za klinicky ekvivalentné. Podľa SSHT je použitie rôznych typov koncentrátov FVIII (pdCFC, rCFC, EHL) ako aj nefaktorových liečiv (EMI) akceptované a všetky možnosti sa považujú za adekvátne. Odborník A vidí význam podania prvých 50 – 75 dávok pdCFC u predtým neliečených pacientov, až následne prechod na rCFC. Napriek trendu postupného prechodu pacientov na rCFC a EHL, preparáty pdCFC sú v slovenskej klinickej praxi aktuálne stále značne využívané, podľa údajov Národného hemofilického centra za rok 2022 bolo nimi v populácii ťažkej HA bez inhibítora profylakticky liečených 41 % pediatrických a 34 % dospelých a dospelievajúcich pacientov (≥ 12 rokov). NIHO uskutočňuje výber komparátorov v súlade s §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. a s §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z.

Pre vylúčenie pdCFC z komparátorov by bolo nutné upraviť indikačné obmedzenie EMI. Na základe vyjadrenia Odborníka A by sa mohlo zdať ako možnosť obmedziť indikáciu EMI na podanie až po 75 dávkach pdCFC. Takáto a každá ďalšia úprava však nezodpovedá medzinárodným odporúčaniam ani odbornému usmerneniu MZ SR na liečbu pacientov s hemofiiliou.

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 21: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vyjadruje vo vzťahu k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Štruktúru modelu nepovažujeme za optimálnu pre zachytenie povahy a priebehu ochorenia. Model navyše obsahuje viaceré problematické aspekty. Avšak ani pri hypotetických nastaveniach neistých parametrov ako napr. miera ABR, testovaných v rámci analýz scenárov NIHO, nedochádza k zásadnej zmene výšky potrebnej zľavy pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti. Zároveň sú prítomné pozitívne riziká, ako napr. nezahrnutie prínosu s.c. podania neaplikovaním disutilít za i.v. podanie.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárna úhrada VZP za liek Hemlibra v indikácii profylaxie krvácania u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII by predstavovala v tretí rok od kategorizácie ■ mil. eur a čistý dopad lieku Hemlibra by bol vo výške ■ mil. eur.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne vysokú, spočíva najmä v odhade počtu pacientov, vývoja penetrácie lieku Hemlibra, zastúpenia pacientov v populácii detí a dospelých a zastúpenia nahrádzanej liečby.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil model dopadu na rozpočet na roky 2024 – 2028, pričom predpokladal zaradenie do ZKL od 01/2024. DR za nahrádzanú liečbu zvolil profylaktickú liečbu pdCFC a rCFC bez zahrnutia EHL. DR používa vo výpočte dávkovanie podľa SPC a priemernú hmotnosť pacientov podľa údajov NHC v detskej (36,2 kg) a dospelých (77,0 kg) populácii. V prípade lieku Hemlibra je zohľadnená nasycovacia a udržiavacia dávka. Vo výpočte DR je zahrnutá istá miera odpadu (wastage) pri lieku Hemlibra aj pri nahrádzanej liečbe FVIII. Náklady na liek Hemlibra vychádzajú z navrhovanej úhrady vo výške ■ €/mg a náklady na liečbu FVIII zo ZKL 04/2023.

DR odhaduje 88 nových pacientov liečených liekom Hemlibra v rokoch 2024 – 2028 v populácii pacientov bez inhibítora. DR predpokladá postupný, nerovnomerný prírastok pacientov. DR predpokladá 100 % mieru zotrvania na liečbe počas celej dĺžky modelovania. DR v modeli nepredpokladá ukončenie liečby. Vo farmako-ekonomickom rozbere ani v odpovedi na Žiadosť č. 1 nevysvetlil, na základe akých podkladov odhadol veľkosť vhodnej populácie. DR uviedol, že počet pacientov nie je možné presne vyčíslieť. V modeli sa predpokladá, že nahrádzaná liečba pozostáva z 76 % rCFC a 24 % pdCFC (EHL preparáty nie sú súčasťou nahrádzanej liečby).

Tabuľka 22: Odhadované počty nových pacientov podľa DR v populácii ťažkej HA bez inhibítora FVIII

Rok	Populácia	Mesiac												Spolu	
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.		
2024	Deti														
	Dospelí														
2025	Deti														
	Dospelí														
2026	Deti														
	Dospelí														
2027	Deti														
	Dospelí														
2028	Deti														
	Dospelí														

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

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 23, Tabuľka 24). Vzhľadom na to, že predložený model bol pripravený neinteraktívne, ponechali sme v nastavení DR predpokladané zaradenie do ZKL od 01/2024. NIHO predpokladá zaradenie do ZKL od 02/2024.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, zaradenie od 01/2024

	2024	2025	2026	2027	2028
Scenár bez zavedenia lieku Hemlibra do klinickej praxe					
Pacienti FVIII (mix pdCFC a rCFC)	88	88	88	88	88
náklady na nahrádzanú liečbu (mix pdCFC a rCFC)	12 582 913 €	12 681 954 €	12 681 954 €	12 681 954 €	12 681 954 €
Scenár po zavedení lieku Hemlibra do klinickej praxe					
Pacienti Hemlibra	28	51	65	80	88
Pacienti FVIII (mix pdCFC a rCFC)	60	37	23	8	0
Náklady na liek Hemlibra pri DR navrhovanej úhrade (hrubý dopad)	■	■	■	■	■
Náklady na FVIII (mix pdCFC a rCFC)	■	■	■	■	■
Náklady SPOLU po zavedení lieku Hemlibra	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zaradenie od 01/2024

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Scenár bez zavedenia lieku Hemlibra do klinickej praxe			
Pacienti FVIII (mix pdCFC a rCFC)	88	88	88
náklady na nahrádzanú liečbu (mix pdCFC a rCFC)	12 582 913 €	12 681 954 €	12 681 954 €
Scenár po zavedení lieku Hemlibra do klinickej praxe			
Pacienti Hemlibra	28	51	65
Pacienti FVIII (mix pdCFC a rCFC)	60	37	23
Náklady na liek Hemlibra pri DR navrhovanej úhrade (hrubý dopad)	■	■	■
Náklady na FVIII (mix pdCFC a rCFC)	■	■	■
Náklady SPOLU po zavedení lieku Hemlibra	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme predpoklady o počte pacientov, ktorí začnú, resp. budú pokračovať liečbu liekom Hemlibra, neakceptujeme spôsob započítania nahrádzanej liečby a nezahrnutie EHL preparátov. Taktiež neakceptujeme spôsob započítania odpadu a dátum zaradenia do ZKL. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Aktuálne je podľa údajov NHC na Slovensku v populácii ťažkej HA bez inhibítora FVIII liečených profylakticky 198 pacientov a 46 pacientov liečených *on demand*. Dvaja z profylakticky liečených

pacientov dostávajú liek Hemlibra v režime výnimiek podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z.

- DR v odpovedi na Žiadosť č. 1 uviedol, že nie je možné presne vyčíslit počet pacientov. Pri populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora má byť odhad 88 pacientov založený na predpoklade, že väčšina profylakticky liečených môže byť prestavená z pdFVIII a rFVIII so štandardným biologickým polčasom. V súčasnosti je podľa dodaných údajov NHC liečených profylakticky v tejto skupine 151 pacientov preparátmi pdCFC alebo rCFC SHL, odhadovaný počet preto považujeme za nízky.
- Oslovený Odborník B predpokladal 20 vhodných pacientov. Odborník A predpokladal v prvom roku zaradenia Hemlibry do ZKL 40 pacientov, perspektívne by sa počet mohol zvýšiť až na 50 % pacientov celkového počtu pacientov s ťažkým stupňom hemofílie A, vrátane pacientov liečených *on demand*. Podľa Odborníka A by väčšina pacientov v súčasnosti liečených *on demand* (napríklad z dôvodu prekážok pravidelnej alebo častej aplikácie FVIII do žily) preferovala profylaktickú liečbu Hemlibrou. Odborník A uviedol aktualizované počty pacientov v predmetnej populácii pre rok 2023 (186 pacientov liečených profylakticky, 55 pacientov liečených *on demand*). V hodnotení používame údaje podľa NHC dodané DR napriek riziku, že nie sú aktuálne, vzhľadom na to, že obsahujú podrobnejšie informácie ako napríklad zastúpenie jednotlivých preparátov a pod.
- Cieľovou populáciou, ktorá je vhodná na liečbu liekom Hemlibra sú profylakticky liečení pacienti s ťažkou HA bez inhibítora FVIII. **Predpokladáme, že na liek Hemlibra prejde pri plnej penetrácii v 4. roku od kategorizácie 98 pacientov v populácii ťažkej HA bez inhibítora FVIII.** Počet pacientov bol odvodený ako 50 % pacientov (názor odborníka) z populácie pacientov liečených profylakticky podľa údajov NHC bez započítania 2 pacientov liečených liekom Hemlibra na výnimku (196 pacientov).
 - Rozdelenie populácie na deti a dospelých sa určilo z rozdelenia pacientov s ťažkou HA na profylaktickej liečbe podľa NHC (21 % deti, 79 % dospelí). Toto rozdelenie je spojené s neistotou, keďže v detskej populácii podľa NHC sú pacienti len do 12 rokov, zatiaľ čo v modelovaní je detská populácia do veku 18 rokov.
 - Od 4. roka sa bude liečiť liekom Hemlibra 50 % z vhodnej populácie pacientov, pričom predpokladáme postupnú penetráciu: v prvý rok na úrovni 18 %, v druhý 28 %, tretí 38 % a 50 % od štvrtého roka. Tento predpoklad vychádza z vyjadrení klinického odborníka, že po zaradení lieku Hemlibra do ZKL predpokladá v prvom roku asi 40 pacientov s postupným zvyšovaním počtu. Odborník A predpokladá, že v rozvinutých krajinách, v ktorých sa už Hemlibra používa dlhšie, bude v tomto roku (t.j. 4 roky po registrácii EMA) okolo 50 % pacientov bez inhibítora liečených liekom Hemlibra.
 - V nahrádzanej liečbe sa zohľadňuje úhrada lieku Hemlibra na výnimku pre 2 pacientov (deti), náklady pre túto liečbu vychádzajú z úhrad dohodnutých v rámcovej dohode s VŠZP z 23.6.2023 [75], pričom o nasycovacej dávke sa z dôvodu pokračujúcej liečby neuvažuje.
 - V rámci zjednodušenia a obmedzených možností modelu dodaného DR sa nezohľadňuje ukončenie liečby ani incidencia nových pacientov, keďže sa predpokladá, že počty liečených pacientov s ťažkou HA bez inhibítora sa počas rokov výrazne nemenia.
- **Neakceptujeme spôsob, akým DR vyjadruje počty pacientov na nahrádzanej liečbe.** Preferujeme spôsob, v ktorom je počet pacientov na nahrádzanej liečbe za dané obdobie rovnaký ako počet pacientov na liečbe liekom Hemlibra. V nastavení NIHO sú pacienti liečení liekom Hemlibra alebo FVIII, pacienti neprechádzajú medzi liečebnými ramenami predpokladá sa 100 % miera zotrvania na liečbe.
- **Neakceptujeme nezahrnutie EHL preparátov do nahrádzanej liečby.** Pôvodne DR predpokladal, že pacienti liečení EHL zotrvávajú na liečbe a teda nebudú súčasťou nahrádzanej liečby, v odpovedi na Žiadosť č. 1 však nevyklučuje, že na liečbe nezotrvávajú. Podľa DR je navyše výber liečby na rozhodnutí klinického odborníka. Odborník A sa vyjadril, že výber profylaxie liekom Hemlibra u pacientov v súčasnosti liečených FVIII bude prísne individuálny. Navyše podľa Odborníka A ani farmakokineticky riadená profylaxia EHL nedokáže u všetkých pacientov zabezpečiť minimálne odporúčané hladiny FVIII 3 – 5 % a ani nulový výskyt spontánnych a najmä kĺbných krvácaní. Podľa NIHO preto existuje možnosť, že aj pacienti liečení EHL prejdú na liek Hemlibra. Vzhľadom na súčasnú klinickú prax a postupný prechod od pdCFC na rCFC a EHL, nahrádzaná liečba v scenári NIHO pozostáva z 50 % pdCFC, 35 % rCFC a 15 % EHL.
- **Náklady (€/IU) v prípade pdCFC, rCFC a EHL preparátov sme aktualizovali** na nižšie, v súlade s nákladmi použitými v CUA v nastavení podľa NIHO, ktoré vychádzajú z úhrad v rámcových dohodách s VŠZP (Tabuľka 14).
- **Pri zohľadnení odpadu sme aplikovali rovnaký postup ako v NIHO preferovanom nastavení modelu nákladovej efektívnosti.** Odpad (zaokrúhlenie na najbližšiu dostupnú dávku), zohľadňujeme pri lieku Hemlibra aj pri nahrádzanej liečbe FVIII: pdCFC, rCFC a EHL. Pri EHL sme vzhľadom na rôzne dávkovanie

jednotlivých preparátov použili do výpočtu vážený priemer nákladov, pričom zastúpenie preparátov EHL vychádza z údajov NHC.

- V dodanom modeli sa nepočíta so starnutím detskej populácie, ktorá v súčasnosti užíva liek Hemlibra na výnimku. Pri týchto pacientoch sa po celý čas aplikuje dávka pri priemernej váhe detskej populácie 36,2 kg. V NIHO nastavení sa táto chyba čiastočne odstráni, keďže pri detskej populácii sa predpokladá vyššia priemerná váha 58 kg ako priemer u pacientov vo veku 10 – 18 rokov) a zohľadňuje sa zahrnutie odpadu. Toto nastavenie však zostáva naďalej limitáciou modelu.
- Zaradenie do ZKL predpokladáme najskôr od 02/2024.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárna úhrada VZP za liek Hemlibra v indikácii profylaxie krvácania u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII by predstavovala v tretí rok ■ mil. eur a čistý dopad lieku Hemlibra by bol vo výške ■ mil. eur.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne vysokú, spočíva najmä v odhade počtu pacientov, vývoja penetrácie lieku Hemlibra, zastúpenia pacientov v populácii detí a dospelých a zastúpenia nahrádzanej liečby.

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, zaradenie od 02/2024,rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	30	21	20	24	2
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	2	32	52	72	96
Spolu liečení pacienti	32	52	72	96	98
Náklady na nahrádzanú liečbu (pdCFC, rCFC, EHL a pacienti Hemlibra vo výnimkovom režime)	1 668 776 €	4 055 091 €	5 797 729 €	7 740 044 €	8 919 955 €
Náklady na liek Hemlibra pri požadovanej úhrade (■ €/mg)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Hemlibra pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/mg)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/mg)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/mg)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, zaradenie od 02/2024, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	32	20	20
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	2	34	54
Spolu liečení pacienti	34	54	74
Náklady na nahrádzanú liečbu (pdCFC, rCFC, EHL a pacienti Hemlibra vo výnimkovom režime)	1 940 141 €	4 200 310 €	5 942 949 €
Náklady na liek Hemlibra pri požadovanej úhrade (■ €/mg)	■	■	■
Náklady na liek Hemlibra pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/mg)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/mg)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/mg)	■	■	■

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	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta naznačili prínos profylaxie EMI oproti profylaktickému podávaniu FVIII v znížení miery krvácaní, čo môže mať pozitívny vplyv na zdravie a kvalitu života pacienta. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie EMI. Ako etickú prekážku vnímame dizajn štúdie, pri ktorom pacienti s ťažkou HA dostávali epizodickú liečbu, čo je v rozpore s dnešnými štandardmi a odporúčaniami.

Odborník A uviedol, že liečba pacientov s HA je celoživotná, u pacientov s poškodením pohybového aparátu je často potrebná nákladná ortopedická operačná liečba a rehabilitácia. EMI podľa neho predstavuje progresívnu, inovatívnu a bezpečnú liečbu, ktorá umožňuje účinnú profylaxiu u pacientov s inhibítormi aj bez inhibítorov. Odborníci vidia prínos v znížení krvácaní aj spôsobe aplikácie lieku Hemlibra.

SHZ predpokladá obrovský prínos hodnoteného liečiva pacientov aj pre príbuzných, najmä pre rodičov najmenších detí.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Hemlibra na vzťah lekára a pacienta. Odborníci aj pacienti by hradenie lieku Hemlibra širšej skupine pacientov privítali.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie lieku Hemlibra ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Podľa odborníkov bude vhodnosť pacientov na EMI posudzovať a ich manažment riadiť hemofilické centrum komplexnej starostlivosti.

7.2. Organizačné aspekty

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

EMI je podávaný subkutánne, čo je výhodou oproti CFC podávaných intravenózne. Očakávame, že aplikácia EMI by bola oproti CFC jednoduchšia a menej traumatizujúca, nevyžaduje si zabezpečenie žilového prístupu.

Odborník A vysvetlil, že podľa medzinárodných odporúčaní majú liečbu EMI riadiť hemofilické centrá komplexnej starostlivosti (NHC, EHTC v Banskej Bystrici, HC v Martine). Podľa Odborníka B indikuje, predpisuje a riadi liečbu NHC. To si môže vyžadovať dodatočné návštevy pacientov a/alebo vyššiu záťaž na zdravotníckych pracovníkov v týchto centrách.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liek Hemlibra je podľa indikácie týkajúcej sa tohto hodnotenia určený pacientom s ťažkou HA bez inhibítora. Závažnosť HA a prítomnosť inhibítora možno stanoviť laboratornými diagnostickými metódami. Podľa návrhu preskripčného obmedzenia má liek Hemlibra predpisovať hematológ, s čím súhlasili aj odborníci, pričom podľa nich by malo ísť o hematológov z centier komplexnej starostlivosti.

Podľa odborníka A by malo byť podmienkou, aby bol hematológ dostatočne erudovaný a mal skúsenosti s liečbou veľkých krvácaní a operácií u dostatočne veľkého počtu pacientov s hemofíliou, nepretržitý servis, dostupnosť špeciálnych laboratorných testov a možnosť monitorovania liečby, znalosť postupov liečby krvácania pri užívaní EMI. Je potrebný multidisciplinárny tím a spolupráca s NHC.

Odborník B sa vyjadril, že liečba by mala byť predpisovaná pacientom, ktorí majú nekontrolované krvácanie pri aplikovanej liečbe.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

SHZ uviedlo, že všetci pacienti, ktorí sú na Slovensku liečení EMI, sú s liečbou veľmi spokojní. Výhodou je pohodlnejšia aplikácia bez nutnosti injekcií do žily, čo je obrovským prínosom pre malé deti. Injekcie do žily sú potrebné len v prípade akútneho krvácania alebo operácie. Podľa SHZ nie sú známe nevýhody spojené s tým, že by bol liek Hemlibra dostupný na Slovensku, zároveň EMI nemusí byť vhodný pre všetkých pacientov.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník A poukázal na skutočnosť, že EMI je registrovaný, ale nie je na Slovensku kategorizovaný, čo limituje jeho dostupnosť. V iných vyspelých krajinách vrátane ČR je liečba dostupná. Vysvetlil, že CFC sa v SR zabezpečujú ekonomicky efektívnym centrálnym nákupom pre všetkých pacientov s hemofíliou. Podľa Odborníka A teda absencia kategorizácie bráni ekonomicky výhodnému obstaraniu lieku a tým aj jeho dostupnosti pre širšiu skupinu pacientov, ktorí by liek potrebovali.

Podľa SHZ nie je aktuálne profylaxia EMI dostupná pre všetkých pacientov, ktorí by z nej mohli profitovať. Liečba je hradená na výnimku pre malú skupinu pacientov s HA, ktorí majú alebo v minulosti mali protilátky proti FVIII (inhibitor FVIII).

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

SHZ uviedlo, že účinná prevencia krvácaní umožňuje väčšie pracovné aktivity a uplatnenie pacienta v živote. EMI má podľa SHZ zlepšovať kvalitu života a pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta. Účinné predchádzanie krvácania umožňuje deťom navštevovať školu bez absencií, lepšie študovať; hemofilikom so zamestnaním lepšie pracovať, bez vynútených zdravotných prestávok.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientom by podľa SHZ mal byť vysvetlený rozdiel účinku EMI oproti FVIII, ktorý v tele stále chýba aj pri liečbe EMI. Dodržiavanie liečby a kontrolné vyšetrenia vyžadujú dobrú spoluprácu pacienta a rodičov s lekármi, v čom SHZ problém nevidí, keďže je to v záujme pacienta.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Hemlibra sa môže podávať vo všetkých vekových skupinách. Dávkovanie sa zvolí podľa preferovaného režimu dávkovacej schémy (určený lekárom a pacientom/opatrovateľom) a podľa hmotnosti pacienta. U pediatrických pacientov ani u starších pacientov ≥ 65 rokov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky nad rámec všeobecných odporúčaní uvedených v SPC. Ženy vo fertílno-m veku, ktoré sú liečené Hemlibrou, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Hemlibrou a počas aspoň 6 mesiacov po jej ukončení. Hemlibra sa má používať počas gravidity, iba ak potenciálny prínos pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod, pričom je potrebné vziať do úvahy, že počas gravidity a v popôrodnom období je riziko trombózy zvýšené, a že niektoré komplikácie gravidity sú spájané so zvýšeným rizikom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Je známe, že ľudský IgG je prítomný v ľudskom mlieku, ale štúdie dokazujúce vylučovanie EMI do materského mlieka sa neuskutočnili. V prípade dojčenia sa má rozhodnúť, po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Hemlibrou [11].

SHZ uviedlo, že o významnejšom riziku lieku nevie.

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 volby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

7.4.3. Neplnoleté osoby (I0034)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a

nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave nepľnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednania za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za nepľnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možností právnej ochrany takýchto osôb.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Ing. Kristína Kráľovičová
Autori: Mgr. Nina Kráľovič
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]
Pacientske organizácie: Slovenské hemofilické združenie: [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

Kráľovič, N., Kráľovičová K., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 42B/2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] UpToDate; Hoots, WK, Shapiro, AD: Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate 2023. Dostupné 9.6.2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia>
- [2] World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2021. WFH, 2022. Dostupné 9.6.2023 z: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>
- [3] UpToDate; Hoots, WK, Shapiro, AD, Heiman, M: Genetics of hemophilia A and B. UpToDate 2023. Dostupné 9.6.2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-hemophilia-a-and-b>
- [4] World Federation of Hemophilia, 2023 (online). Dostupné 9.6.2023 z: <https://elearning.wfh.org/elearning-centres/hemophilia/>
- [5] Oldenburg J, Tran H, Peyvandi F, Núñez R, Trask P, Chebon S, Mahlangu JN, Lehle M, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors-A non-interventional study. Haemophilia. 2021 May;27(3):398-407. doi: 10.1111/hae.14270. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576546.
- [6] Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, Hooimeijer L, Ypma PF, Nieuwenhuizen L, Coppens M, Schols SEM, Leebeek FWG, Smit C, Driessens MH, le Cessie S, van Balen EC, Rosendaal FR, van der Bom JG, Gouw SC. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. J Thromb Haemost. 2021 Mar;19(3):645-653. doi: 10.1111/jth.15182. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33217158; PMCID: PMC7986360.
- [7] UpToDate; M, A: Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. UpToDate 2023. Dostupné 9.6.2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-a-suspected-bleeding-disorder>
- [8] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.
- [9] UpToDate; Hoots, WK, Shapiro, MD: Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate 2023. Dostupné 9.6.2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis>
- [10] MZ SR. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofiliou a inými vrodenými koagulopátiami. Dostupné 2.12.2022 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2009/vestnik2009_22_24.pdf
- [11] EMA. SPC lieku Hemlibra (emicizumab). Dostupné 9.6.2023 z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_sk.pdf
- [12] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Hemlibra a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 28452, 28453, 28454 – typ A1N – Hemlibra (emicizumab). Dostupné 6.6.2023 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28452> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [13] EMA. Prehľad o lieku Hemlibra. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
- [14] EMA. EU/3/13/1221: Orphan designation for the treatment of haemophilia A. Dostupné 9.6.2023 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1221>
- [15] Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. Dostupné 17.7.2023 z: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>
- [16] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o námietkach. ID námietky N 681. Dostupné 2.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/ObjectionRequestAttachment/1711>
- [17] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. ID konania 14076 – typ A1N – Hemlibra (emicizumab). Dostupné 2.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14076>
- [18] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o námietkach. ID konania 20660 – typ A1P – Hemlibra (emicizumab). Dostupné 2.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20660>
- [19] Vince Kázmérová Z., Kráľovičová K, Koz-k, D., Palenčár, M.; Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofiliou A s inhibítorom faktora VIII. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 22A; 2023; Bratislava: NIHO. Dostupné 6.6.2023 z: https://niho.sk/wp-content/uploads/2022/11/NIHO_2022_emicizumab-Hemlibra_hemofilia-A-s-inhibitoromVIII_hodnotenie-22A.pdf

- [20] Kráľovič N., Palenčár M.; Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofiiliou A bez inhibítora faktora VIII. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 22B/2022; 2023; Bratislava: NIHO. Dostupné 6.6.2023 z: https://niho.sk/wp-content/uploads/2022/11/NIHO_2023_emicizumab-Hemlibra_Hemofilia-A-bez-inhibitora_hodnotenie-22B.pdf
- [21] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania 26295. Dostupné 9.6.2023 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26295>
- [22] NHS England. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages). Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>
- [23] NHS England. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>
- [24] NHS England. News: Life-changing drug to stop deadly bleeding available on the NHS. 2019. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/2019/08/life-changing-drug-to-stop-deadly-bleeding-available-on-the-nhs/>
- [25] SÚKL. Databáza léků: Hemlibra Ceny a úhrady. Dostupné 2.12.2022 z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222795&tab=prices>
- [26] Study Protocol HAVEN 3. Dostupné 7.12.2022 z: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/37/NCT02847637/Prot_002.pdf
- [27] Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, Zortel M, Paz-Priel I, Asikanius E, Hampton R, Mahajan A, Schmidt E, Edwards SC. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin.* 2019 Dec;35(12):2079-2087. doi: 10.1080/03007995.2019.1649378. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31355677.
- [28] St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, McLaughlin P, Lobet S, Hernandez G, Akins S, Wells AJ, Manco-Johnson M, John J, Austin S, Chowdhary P, Hermans C, Nugent D, Bakeer N, Mangles S, Hilliard P, Blanchette VS, Feldman BM. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Mar 25;6(2):e12690. doi: 10.1002/rth2.12690. Erratum in: *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Apr 25;6(3):e12713. Erratum in: *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Apr 27;7(3):100157. PMID: 35356667; PMCID: PMC8956786.
- [29] Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia.* 2015 Sep;21(5):578-84. doi: 10.1111/hae.12642. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25828456.
- [30] Haemo-QoL Study Group. Background. Dostupné 7.12.2022 z <https://haemoqol.de/>
- [31] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018 Aug 30;379(9):811-822. doi: 10.1056/NEJMoa1803550. PMID: 30157389.
- [32] ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3). Dostupné 7.12.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847637>
- [33] Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019 Jun;6(6):e295-e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31003963.
- [34] Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, Suzuki T, Taki M. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019 Nov;25(6):979-987. doi: 10.1111/hae.13848. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515851; PMCID: PMC6900083.
- [35] ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors (HAVEN 7). Dostupné 14.7.2023 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04431726>
- [36] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018 Aug 30;379(9):811-822. doi: 10.1056/NEJMoa1803550. PMID: 30157389.
- [37] ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3). Dostupné 8.12.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02847637>
- [38] ClinicalTrials.gov. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment. Dostupné 7.12.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02476942>

- [39] Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, Lehle M, Chebon S, Selak Bienz N, Asikanius E, Mahlangu J. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):213-220. doi: 10.1111/hae.13655. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724422.
- [40] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-529974. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24227821; PMCID: PMC3894491.
- [41] Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*. 2015 Mar;13(3):360-9. doi: 10.1111/jth.12828. PMID: 25546368; PMCID: PMC4671268.
- [42] Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Uscatescu V, Pierdominici M, Engelen S, Pocoski J, Walker D, Hong W. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2017 Nov;15(11):2115-2124. doi: 10.1111/jth.13811. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28836341.
- [43] Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012 Mar;10(3):359-67. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x. PMID: 22212248; PMCID: PMC3488301.
- [44] ClinicalTrials.gov. Vyhľadávanie štúdií podľa NCT dňa 26.1.2023: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- [45] Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL, Castaman G, Chang T, Paz-Priel I, Adamkewicz JI, Levy GG. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 study. *Haemophilia*. 2022 Nov;28(6):1033-1043. doi: 10.1111/hae.14642. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35905294; PMCID: PMC9796488.
- [46] Kráľovičová, K., Vince Kázmérová, Z., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 42A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [47] CADTH. CADTH Final REVIEW Reimbursement Recommendation: Emicizumab (Hemlibra). ST0651-000. 12/2020. Dostupné 12.12.2022 z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf a <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/st0651-hemlibra-clinical-review-report.pdf>
- [48] IQWiG. [A19-26] Emicizumab (Hämophilie A) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 06/2019. Dostupné 12.12.2022 z: https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
- [49] Pipe S, Collins P, Dhalluin Ch, Kenet G, Schmitt Ch, Buri M, Jimeney Yuste V, Peyvandi F, Young G, Oldenburg J, Mancuso ME, Kiialainen A, Chang T, Lehle M. Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Haemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 7 Study on behalf of the HAVEN 7 Study Investigators. Presented at the EAHAD 2023 Congress 7 – 10 February, 2023. Dostupné 3.8.2023 z: <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/haematology/EAHAD-2023/eahad-2023-presentation-pipe-emicizumab-prophylaxis-for.html>
- [50] Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health*. 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.
- [51] WFH. Report on the Annual Global Survey 2020. WFH 2021. Dostupné 2.12.2022 z: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>
- [52] NHS. Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages) 08/2019. Dostupné 12.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf> a <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Evidence-Review.pdf>
- [53] CADTH. CADTH Drug Reimbursement Review. Pharmacoeconomic Report. Emicizumab (Hemlibra). Publication Date: February 2021. Dostupné 7.8.2023 z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/st0651-hemlibra-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
- [54] SÚKL. Analýza minimalizace nákladů a dopadu do rozpočtu emicizumabu (Hemlibra) v léčbě hemofilie a u pacientů bez inhibitorů. Číslo jednání SukI93568/2020. Štruktúrované podanie DR. Dostupné 14.8.2023 z:

https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/430174130/_idpis/429976432/_file/429976403/f/HEMLIBRA_CMA_BIA_2020.pdf

[55] Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, Lee CA, Ludlam CA, Williams M. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):815-25. doi: 10.1182/blood-2006-10-050435. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446349.

[56] CADTH. CADTH Drug Reimbursement Review. Pharmacoeconomic Report. Emicizumab (Hemlibra). Publication Date: September 2019. Dostupné 7.8.2023 z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ob0005-emicizumab-eeconomic-report.pdf>

[57] Oldenburg J, Tran H, Peyvandi F, Núñez R, Trask P, Chebon S, Mahlangu JN, Lehle M, Jiménez-Yuste V, Von Mackensen S. Health-Related Quality of Life and Health Status in Persons with Hemophilia A (PwHA) without Inhibitors: Prospective, Non-interventional Study (NIS) from a Real-world Setting. Poster 165. Presented at the World Federation of Hemophilia (WFH) 2018 World Congress, May 20–24, 2018, Glasgow, Scotland. 9Dostupné 14.8.2023 z: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/WFH2018/aula/-M-P_165_WFH2018.pdf

[58] Ara, Roberta, and John E Brazier. "Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available." *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* vol. 14,4 (2011): 539-45. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029

[59] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Octanate 250 IU. Dostupné 14.8.2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=697448&dok_sec=7febe4db68c4f5e522ad849eeae485b6

[60] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Fanhdi 25 IU/ml. Dostupné 14.8.2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=512127&dok_sec=94838256cbf9c2871df94cd145d248c7

[61] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Immunate 500 IU. Dostupné 14.8.2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=697535&dok_sec=74ff79d06dc90559a630587313d7ac22

[62] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Advate 250 IU. Dostupné 14.8.2023 z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/advate-epar-product-information_sk.pdf

[63] NCZI; výstup PL02_L_SP_OB za 1Q, 2Q a 3Q 2022. Neverejné údaje

[64] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 14496. Čiastková kúpna zmluva č. 2 Rámcovej dohody k lieku Octanate. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/14496/summary/download/275328>

[65] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 14483. Čiastková kúpna zmluva č. 2 Rámcovej dohody k lieku Fanhdi. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/14483/summary/download/270273>

[66] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 9126. Čiastková kúpna zmluva č. 3 Rámcovej dohody k lieku Immunate. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/9126/summary/download/270252>

[67] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 17773. Dodatok č. 3 Rámcovej dohody k lieku Advate. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/17773/summary/download/280243>

[68] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 17766. Dodatok č. 2 Rámcovej dohody k lieku NovoEight. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/17766/summary/download/337237>

[69] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 32199. Rámcová dohoda k lieku Nuwig. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/32199/summary/download/266592>

[70] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 38873. Rámcová dohoda k lieku Refacto. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/38873/summary/download/313987>

[71] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 31951. Dodatok č. 2 Rámcovej dohody k lieku Elocta. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/31951/summary/download/337220>

[72] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 31937. Rámcová dohoda k lieku Adynovi. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/31937/summary/download/269237>

[73] EMA. SPC lieku Elocta (efmoroctocog alfa). Dostupné 15.8.2023 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eloceta-epar-product-information_en.pdf

[74] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22776238.

[75] PROEBIZ s.r.o. 2023, webové stránky elektronického systému JOSEPHINE. ID zákazky 40343. Rámcová dohoda k lieku Hemlibra. Dostupné 14.8.2023 z: <https://josephine.proebiz.com/sk/tender/40343/summary/download/325505>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

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

Indikácia B: Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</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 a neprikladajte 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	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	[REDACTED]
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 klinicky 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemofília A je vrodené krvácavé ochorenie, podmienené poruchou génu pre tvorbu koagulačného faktora VIII (FVIII), ktorého normálna hodnota v krvi je 70-140%. Podľa stupňa deficitu FVIII rozlišujeme ťažký (FVIII <1%), stredne ťažký (FVIII 1-5%) a ľahký (FVIII >5%) stupeň hemofílie . Klinicky najzávažnejší je ťažký stupeň hemofílie, ktorý sa prejaví už po narodení a najneskôr do 1-2. roka života spontánnym krvácaním, alebo po minimálnej traume. Zvyčajne po 1. roku života sa objavujú krvácania do kĺbov, ktoré sa môžu vyskytnúť až 30-40x do roka, ich výsledkom je ťažké degeneratívne poškodenie pohybového aparátu s obmedzením pohyblivosti a

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

hemofílie. Inhibítor vedie k neúčinnosti liečby s FVIII a nemožnosti profylaxie. Alternatívne lieky (rekombinantný FVIIa - rFVIIa) a aktivovaný protrombínový komplex – aPCC dokážu zastaviť krvácanie, ale nie sú efektívne prevencii krvácania (profylaxia). Na eradikáciu inhibítora sa používa indukcia imunologickej tolerance (ITI).

Najnovší pokrok v súčasnosti predstavuje emicizumab, liek imitujúci účinok FVIII pri zrážaní krvi, (tzv. nefaktorový liek, bišpecifická protilátka, ktorá sa viaže na faktor IXa a faktor X). Tento liek bol vyvinutý pôvodne pre pacientov s inhibítormi FVIII, keďže u nich nebola možná účinná profylaxia. V r. 2017 schválila **EMA** liek pre profylaxiu **u pacientov s inhibítormi** a po úspešných klinických skúškach v r. 2018 aj pre účinnú profylaxiu krvácaní **u pacientov bez inhibítora**. Tento inovatívny liek udrží zrážanlivosť krvi ekvivalentnú hladine FVIII okolo 10%, ktorá je bezpečná z hľadiska ochrany pred krvácaním, dokonca aj po malej traume.

Výhody lieku emicizumab:

1) podkožná aplikácia 1x za 1-2 týždne,

2) nie sú potrebné injekcie do žily, profylaxia je možná aj u najmenších detí so zlým žilovým prístupom,

3) **vysoká účinnosť** potvrdená v štúdiách u pacientov s inhibítormi (HAVEN1² a HAVEN2³), aj bez inhibítora HAVEN3 a HAVEN4)^{4,5}. Poolované dáta zo všetkých 4 štúdií potvrdili ABR liečených spontánnymi krvácami 2,6 /rok, ABR liečených krvácami do kĺbov len 0,9/rok, až 91.8% liečených pacientov malo „0“ liečených spontánnymi krvácami a 99.4% pacientov malo ≤3 liečené spontánne krvácania počas sledovaného obdobia 23 týždňov⁵. Prvé skúsenosti s emicizumabom v Národnom hemofilickom centre, ktorý používame od r. 2019 u limitovaného počtu pacientov s inhibítormi sme publikovali⁷⁻⁹.

4) nízke riziko nežiaducich účinkov.

Emicizumab znamená radikálnu zmenu liečby pacientov s hemofíliou a inhibítormi a má jednoznačný klinický prínos pre pacientov bez inhibítora.

Referencie:

1. Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T, et al. Naše skúsenosti s farmakokineticky riadenou profylaxiou faktormi VIII a IX s predĺženým biologickým polčasom. Abstrakty XIII.

Hemofilické dni s medzinárodnou účasťou 28.-29.4.2022, Bratislava, ISBN 978-80-99990-06-8, str.22-24

2. Oldenburg J et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818.

3. Young G et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134(24):2127-2138.

4. Mahlangu J et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379:811-822

5. Callaghan MU et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137(16):2231-2242.

6. Mc Cary I et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia 2020; 26,4: 631-636. – deti

7. Prigancová T, Bátorová A, Jankovičová D, Kyselová A. Prvé skúsenosti s emicizumabom na Slovensku. Lek Obz 2019;68 (S2):45.

8. Bátorová A. Rôzne typy inhibítora FVIII a odlišné výsledky indukcie imunitolerance pri rovnakom genetickom variante u troch pacientov s hemofíliou z jednej rodiny. In: Rohoň

P, a kol. Hematologie a hematookologie v kazuistikách Maxdorf, Praha, 2020, 253 s. 216-221. ISBN 978-80-7345-681-8

9. Bátorová A, Prigancová T, Jankovičová D, Kyselová A. Inhibítory FVIII. Výsledky imunitolerance indukcie v Národnom hemofilickom centre a nové možnosti a prvé skúsenosti

s liečbou bišpecifickou protilátkou (emicizumab) u pacientov s inhibítormi na Slovensku. Transfúze a Hematologie Dnes 2021; 27(1): 63–71.

10. Klamroth R et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2021;137(13):1818-1827.

<p>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, prosím napíšte ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. V SR v Národnom registri evidujeme celkom 564 pacientov s hemofíliou A. Evidencia hemofílie v Národnom registri (Január 2023) <table border="1" data-bbox="678 315 1023 477"> <thead> <tr> <th>Hemofília A</th> <th>Počet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ťažký</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Stredne ťažký</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Ľahký</td> <td>221</td> </tr> <tr> <td>Spolu</td> <td>564</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pravidelnú liečbu a profylaxiu dostávajú všetci pacienti s ťažkým stupňom hemofílie a malá časť časť, cca 15 pacientov so stredne ťažkou hemofíliou (s hladinou FVIII do 2%) . Ostatní pacienti potrebujú len epizodickú liečbu a liečbu v prípade operácie.</p> <p>Pre profylaxiu emicizumabom predstavujú cieľovú skupinu pacienti s inhibítorom (na Slovensku aktuálne 7 pacientov), pacienti po ITI s nedostatočne účinnou štandardnou profylaxiou ako aj vhodní pacienti bez inhibítora s ťažkým, prípadne stredným stupňom hemofílie (najmenšie deti , deti a dospelí so zlým žilovým prístupom, adolescenti a dospelí s nedostatočne účinnou farmakokineticky riadenou profylaxiou s SHL alebo EHL FVIII), pacienti, ktorí prekonalí životohrožujúce krvácanie a vyžadujú dlhodobú účinnú profylaxiu.</p> <p>Predpoklad - spočiatku cca 40 pacientov by umožnilo ekonomicky efektívne zabezpečenie liečby.</p> <p>Referencie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):219- 222. 2. Bátorová A. 25 rokov v komplexnej starostlivosti a liečbe hemofílie. Transfuzie Hematol dnes 2019; 25, 1: 50-55 2. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. Semin Thromb Hemost 2016;42(5):550-562. 3. Prigancová T, Bátorová A, Jankovičová D, Kyselová A. Prvé skúsenosti s emicizumabom na Slovensku. Lek Obz 2019;68 (S2):45. 	Hemofília A	Počet	Ťažký	250	Stredne ťažký	93	Ľahký	221	Spolu	564
Hemofília A	Počet										
Ťažký	250										
Stredne ťažký	93										
Ľahký	221										
Spolu	564										
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nepredpokladáme indikácie nad rámec SPC, v SPC je uvedená profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou s a bez inhibítorov FVIII.</p>										
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké 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 ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostika a liečba hemofílie na Slovensku je centralizovaná . Základnú diagnostiku a liečbu poskytujú špecialisti v 40 Hematologickotransfuziologických oddeleniach (HTO), vysoko špecializovanú liečbu a komplexnú starostlivosť zabezpečujú hemofilické centrá v Univerzitných nemocniciach v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach a Národné hemofilické centrum KHaT Univerzitetnej nemocnice v Bratislave (NHC), ktoré už 50 rokov vedie Národný register hemofílie na Slovensku, poskytuje komplexnú starostlivosť a rieši najkomplikovanejšie prípady hemofílie, vrátane liečby inhibítorov FVIII . Centrum má štatút MZ-SR Expertízneho pracoviska pre liečbu hemofílie na Slovensku , je akreditovaným Európskym hemofilickým centrom komplexnej starostlivosti (EHCCC) a členom ERN (European Reference Network). Centrum v Banskej Bystrici je akreditovaným Európskym hemofilickým liečebným centrom (EHTC). Úlohou NHC je aj podpora a zavádzanie progresívnych a inovatívnych spôsobov liečby hemofílie a ich implementácia do praxe na celom Slovensku. 										

2. **Úroveň liečby hemofílie** vo svete sa posudzuje podľa množstva FVIII, ktoré je k dispozícii na liečbu pacientov. Z kvantitatívneho hľadiska sme v r. 2021 v SR dosiahli zabezpečenie FVIII 8,9 medzinárodných jednotiek (IU) na jedného obyvateľa /rok , čo je úroveň porovnateľná s rozvinutými krajinami EU, Kanadou a USA. Zaostávame však v používaní najbezpečnejšieho rFVIII (u nás v r. 2023 len 70%, v krajinách EU 90-100 %) a EHL rFVIII (u nás len 25%, v rozvinutých krajinách EU 56-100%)¹.

3. **Do roku 2025 je cieľom :**

1) dosiahnuť aj v SR 90%-ný podiel rFVIII a 60%-né zastúpenie EHL rFVIII .

2) zvýšiť počet pacientov liečených emicizumabom (zaistiť jeho dostupnosť pre pacientov s inhibítormi a pre vhodných pacientov bez inhibítorov: malé deti, pacienti so zlými žilami, pacienti s nedostatočnou účinnosťou profylaxie s SHL alebo s EHL koncentrátmi FVIII) ,

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

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

4. Centrá hodnotia úspešnosť liečby a profylaxie na základe klinického stavu pohybového aparátu (skóre HJHS) a poškodenia iných orgánov následkom krvácania, objektívnych vyšetrení (MRI, USG, RTG) a pomocou hodnotenia kvality života pacientov s hemofíliou (dotazníky kvality života).

5. Pre liečbu hemofílie existujú národné štandardné princípy liečby hemofílie^{3,4}, riadime sa najnovšími svetovými⁵ a európskymi odporúčaniami⁶⁻⁷ , na tvorbe ktorých participovali aj pracovníci NHC .

6. **Zaužívaná následná liečba: 1)** Pacienti s hemofíliou sú celoživotne ohrození krvácaním a prioritou liečby je celoživotná profylaxia/ prevencia krvácaní a trvalých následkov choroby. U pacientov s poškodením pohybového aparátu je často potrebná nákladná ortopedická operačná liečba a rehabilitácia. **2) Ak sa vyskytne komplikácia- inhibítor FVIII**, je potrebná imunotolerančná liečba (ITI) na jeho eradikáciu. Úspešnosť ITI je 60-85%, u 15-40% pacientov inhibítor pretrváva. Dnes je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s inhibítorom práve emicizumab ako jediný účinný liek na prevenciu krvácaní počas ITI a u pacientov s perzistujúcim inhibítorom. Liek musí byť dostupný pre všetkých pacientov. NHC zaviedlo postup, vďaka ktorému je incidencia inhibítorov na Slovensku nízka a nedosahuje viac ako 30%-ný výskyt udávaný v literatúre⁸⁻⁹.

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

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

Z celkového počtu pacientov evidovaných v SR je ročne liečených koncentrátmi FVIII priemerne 64% pacientov. **Pravidelnú liečbu alebo profylaxiu s FVIII dostáva 249 pacientov s ťažkým a stredne ťažkým stupňom hemofílie, z nich 66 detí do 18 rokov a 182 dospelých. Profylaxiu dostáva 186 (75%) pacientov, z nich až 60/66 (91%) detí**

	<p>a 123 (68%) dospelých. V r. 2023 dosiahne podiel rFVIII 70% (EHL rFVIII zatiaľ len 25%).</p> <p>Najnovší WFH Survey liečby hemofílie z r. 2021 demonštruje rýchlo sa šíriace používanie emicizumabu v rozvinutých krajinách sveta, aktuálne 5-15% hemofilikov (Francúzsko 422 pacientov, Holandsko 209, Spojené kráľovstvo 941, Austrália 352, Kanada 133 pacientov), s prevahou pacientov bez inhibítorov (60-90%). Aj v Českej republike je už liečba emicizumabom dostupná (15 pacientov s inhibítormi a až 24 pacientov bez inhibítora).</p> <p>Na Slovensku dostáva emicizumab zatiaľ 10 pacientov (1,8%) - 5 pacientov s , a 5 bez inhibítora, povolenie na základe výnimky.</p> <p>Referencie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WFH Annual Survey of hemophilia 2021. Dostupné na www.wfh.org 2. Klamroth R et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. <i>Blood</i>. 2021;137(13):1818-1827. 3. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofílie a iných vrodených koagulopatií na Slovensku. <i>Lekársky obzor</i> 2008; č. 7-8, s.330-340 4. Odborné usmernenie MZ SR na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofíliou a inými vrodenými koagulopatiami. <i>Vestník MZ-SR</i> z dňa 29.5.2009, Roč. 57, Čiastka 22-24:158-161 5. Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. <i>Haemophilia</i> 2020; 26,S6: 1-158 6. Peyvandi F et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and 6 non-replacement therapies. <i>Haematologica</i> 2020; 105(8):2038-2043. 7. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. <i>Orphanet J Rare Dis</i>. 2020;15(1):219- 222. 8. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. <i>Semin Thromb Hemost</i> 2016;42(5):550-562. 9. Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T, Kyselová A. Aktualizácia incidencie inhibítorov vo svete a v Slovenskej republike Abstrakty. XIII.Hemofilické dni s medzinárodnou účasťou 28.-29.4.2022, Bratislava, ISBN 978-80-99990-06-8, str.11-13
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Vhodnosť liečby emicizumabomv individuálne posúdi hemofilické centrum komplexnej starostlivosti , ktoré vzhľadom na špecifiká monitorovania a manažmentu prípadného krvácania alebo operácií pri užívaní emicizumabu riadi liečbu emicizumabom¹. Liečbu emicizumabom a jej manažment podľa medzinárodných odporúčení riadia centrá komplexnej starostlivosti (NHC- EHCCC, EHTC v Banskej Bystrici a hemofilické centrum v Martine.</p> <p>Referencie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. <i>Orphanet J Rare Dis</i>. 2020;15(1):219- 222.
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Áno, emicizumab je EMA registrovaný liek, ale nie je v SR kategorizovaný, čo limituje jeho dostupnosť. Koncentráty FVIII sa v SR zabezpečujú ekonomicky efektívnym centrálnym nákupom pre všetkých pacientov s hemofíliou . Absencia kategorizácie emicizumabu bráni ekonomicky výhodnému obstaraniu lieku a tým aj jeho dostupnosti pre širšiu skupinu chorých, ktorí by liek potrebovali.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak</p>	<p>Nie</p>

jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hemofilické centrá komplexnej starostlivosti – NHC KHaT LFUK UNB (EHCCC) Bratislava, EHTC Kliniky hematológie v Roosveltovej nemocnici v Banskej Bystrici a KHaT JLF UK UNM v Martine. Podmienka: Dostatočná erudícia špecialistu hematológa v liečbe hemofílie, skúsenosti s liečbou veľkých krvácaní a operácií u dostatočne veľkého počtu pacientov s hemofíliou, nonstop servis 24h/7 dní, dostupnosť špeciálnych laboratórnych testov a možnosť monitorovania liečby emicizumabom, znalosť postupov liečby krvácania pri užívaní emicizumabu, multidisciplinárny tím, spolupráca s NHC.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Zlatým štandardom liečby hemofílie je profylaxia na zabránenie spontánnych a kĺbnych krvácaní, s cieľom dosiahnuť nulový výskyt krvácaní • Farmakokineticky riadená profylaxia s koncentrátmi EHL FVIII nedokáže splniť cieľ nulového výskytu krvácaní u všetkých pacientov • Emicizumab predstavuje progresívnu, inovatívnu a bezpečnú liečbu, ktorá umožňuje účinnú profylaxiu u pacientov s inhibítormi aj bez inhibítormi • Až 90% pacientov s profylaxiou emicizumabom má nulový výskyt spontánnych a liečených kĺbnych krvácaní oproti 60% pacientov liečených vysokými dávkami EHL FVIII. • Profylaxia emicizumabom zabezpečí maximálny stupeň ochrany pred vývojom hemofilickej artropatie a výnimočne zlepši kvalitu života pacientov s hemofíliou a ich rodín a umožní ich plné profesionálne a spoločenské uplatnenie. 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka B

Indikácia B: Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.

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 je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. 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 o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikładajte do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.

<ul style="list-style-type: none"> Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Klinika hematológie a onkohematológie, UNLP Košice
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (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 štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. počet spontánnych krvácaní, stav kĺbového aparátu 2. nulové ročné spontánne krvácanie 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, prosím napíšte ktoré.	1. 20 2. efektívne pre pacientov s inhibítorom proti faktoru VIII, ale rovnako efektívne aj pre pacientov bez inhibítora
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nie je používané mimo indikačného spektra
A0025, A0024, B0001 Aké 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 ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Pacient je často diagnostikovaný ešte prenatálne vďaka prenatálnej genetickej diagnostike, nakoľko je ochorenie podmienené geneticky. Ďalšia časť pacientov v rannom detskom veku pri prvých prejavoch krvácania 2. koagulačné faktory plazmatické, rekombinantné, faktory s predĺženým polčasom účinku v prípade inhibítora: Feiba, Novoseven, imunitolerančná liečba 3. áno 4. zaužívaná liečba je liečba koagulačnými faktormi, v prípade krvácania operácie úprava dávky podľa aktuálnych hladín faktora VIII liečba faktormi s predĺženým účinkom
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	NHC indikuje, predpisuje a riadi liečbu
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	neviem
F0007	nie

Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ z centra (Univerzitné, fakultné nemocnice) U pacientov, ktorí majú nekontrolované krvácanie pri aplikovanej liečbe
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"> • liek má prínos pre pacientov s vrodeným ochorením Hemofíliou A s inhibítorom aj bez inhibítora • efekt pre pacientov, ktorí napriek aplikovanej štandardnej liečbe majú časté krvácania • pre pacientov s nedostatočným žilovým prístupom 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktoré zvyčajne nie sú dostupné z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete aj v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	Slovenské hemofilické združenie
Pracovná pozícia	██

<p>Krátky opis organizácie</p>	<p>Slovenské hemofilické združenie (SHZ) je dobrovoľným občianskym združením, ktoré združuje osoby s vrodenou krvácavou chorobou (ďalej VKCH), rodičov detí s VKCH, rodinných príslušníkov osôb s VKCH, ich priaznivcov, priateľov a pracovníkov na úseku starostlivosti o osoby s VKCH bez rozdielu národnosti, politickej príslušnosti a vierovyznania.</p> <p>Poslaním SHZ je hlavne hájiť záujmy a potreby občanov s VKCH na úseku zdravotnom, sociálnom, spoločenskom a pracovnom predovšetkým tým, že:</p> <ol style="list-style-type: none"> presadzuje zlepšenie liečebnej, rehabilitačnej, kúpeľnej starostlivosti a sociálneho zabezpečenia pacientov, dbá v rámci svojich možností, aby liečba osôb s VKCH bola bezpečná, kvalitná a v dostatočnom množstve, sprostredkováva prísun informácií o aktuálnych problémoch pacientov s VKCH, v spolupráci s odborníkmi zaisťuje zdravotnícku osvetu, spolupracuje s organizáciami podobného zamerania v rámci Slovenskej republiky a aj v zahraničí a podľa potreby sa zapája do ich štruktúr, vykonáva sociálnu prevenciu, vybrané činnosti sociálnoprávnej ochrany a poskytuje sociálne poradenstvo (základné a špecializované) občanom bez úhrad, vykonáva sociálnu rehabilitáciu a poskytuje sociálne služby, sociálnu starostlivosť, sociálno-rehabilitačné služby a ďalšie služby pre občanov so zdravotným postihnutím na riešenie nepriaznivej sociálnej situácie z dôvodu ťažkého zdravotného postihnutia alebo nepriaznivého zdravotného stavu v zmysle platných právnych predpisov, vykonáva programy sociálnej rehabilitácie a rekondície, organizuje rekondičné, rehabilitačné a integračné pobyty pre občanov so zdravotným postihnutím s VKCH, organizuje vzdelávacie aktivity a odovzdáva praktické skúsenosti v oblasti problematiky ťažkého zdravotného postihnutia a VKCH, iniciuje zriaďovanie chránených pracovísk, chránených dielní, chráneného bývania, zariadení podporovaného bývania, denných stacionárov, rehabilitačných stredísk a podobných sociálnych zariadení a služieb pre občanov so zdravotným postihnutím. S týmto zameraním zriaďuje aj vlastné zariadenia, spolupracuje so štátnymi a samosprávnymi orgánmi, inštitúciami a inými organizáciami v Slovenskej republike a v zahraničí, vyvíja ďalšiu činnosť v záujme členov, vydáva pre členov informačného spravodajcu, propaguje darcovstvo krvi.
<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Na základe osobnej komunikácie s pacientmi – členmi Slovenského hemofilického združenia</p>
<p>Život s ochorením</p>	

<p>A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Irelevantná otázka, Hemofília je vrodené krvácavé ochorenie, pacienti majú príznaky od narodenia, teda život bez choroby nepoznajú.</p>
<p>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? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>V čase akútneho krvácania do kĺbov je prítomné výrazné obmedzenie pohyblivosti kĺbu až nehybnosť, pacienti sú odkázaní na pomoc pri všetkých základných životných funkciách (pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave), ktorú zabezpečujú príbuzní: rodičia, neskôr súrodenci a partnerky a deti. Choroba ovplyvňuje aj kvalitu života príbuzných (neustály strach o dieťa a jeho život, stres pri krvácajúcich príhodách) musia byť stále k dispozícii pre pacienta, podávať lieky, časté návštevy lekára....</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Choroba sa prejaví krvácaním najčastejšie v 1. roku života, u mnohých pacientov aj pred 1. rokom života (pri narodení, po prvom očkovaní, po minimálnom úraze). Po prvom roku života sa objavujú časté krvácania do kĺbov (30-50x za rok), ktoré pri nedostatočnej alebo neúčinnnej liečbe vedú rýchlo k trvalému ťažkému invalidizujúcemu poškodeniu kĺbov. Časté sú aj iné krvácania, najnebezpečnejšie do vnútorných orgánov a mozgu. Čas do určenia dg je dnes veľmi krátky, príznaky krvácania sú zvyčajne alarmujúce a vedú k rýchlej návšteve lekára. Pri hemofílii A chýba v krvi koagulačný faktor VIII. Diagnózu potvrdí vyšetrenie deficitu FVIII v krvi.</p>
<p>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 prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vyšetrenie prejavov krvácania a krvné testy. 2. Špecialista: hematológ- kontroly sú časté, v závislosti od klinického priebehu a častosti v krvácaní. Hematológ spolupracuje s celým radom špecialistov - ortopéd, chirurg, rehabilitačný pracovník, stomatológ a stomatochirurg, urológ..... podľa postihnutia orgánov tela) 3. Lieky: náhrada chýbajúceho faktora VIII: 1) koncentráty faktora VIII vyrobené z ľudskej plazmy (dnes sa už používajú v menšej miere), 2) rekombinantné faktory (vo vyspelých krajinách sa používajú až v 90-100%, na Slovensku je podiel cca 61%, 3) rekombinantné faktory VIII s predĺženým účinkom (ich používanie sa vo svete zvyšuje - v EU cca 40-50%) 4. Koncentrát FVIII sa podáva do žily v prípade krvácania, ale pri hemofílii ťažkého stupňa je dôležité preventívne podávanie faktora (tzv. profylaktická liečba). Na účinnú prevenciu krvácania treba podávať liek do žily často, 2-3x do týždňa, prípadne aj obdeň, čo znamená približne 104-182 injekcií do žily ročne.

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Pri profylaxii pacienti menej krvácajú, ale podávanie lieku do žily zhoršuje kvalitu života pacientov a ich rodičov, a najmä u malých detí so slabými žilami je liečba veľmi stresujúca. 6. Dnes je preto trend používať faktory VIII s predĺženým účinkom, ktoré umožňujú podávať injekcie raz za 3-4 dni. 7. Tolerancia liekov je dobrá, injekcie sa podávajú doma - domáca liečba (rodičia, príbuzní, alebo si liek podáva pacient sám) 8. Najnovšie sa zavádzajú do profylaxie nové lieky (tzv. nefaktorová liečba, kam patrí aj emicizumab), ktoré sa podávajú podkožne raz za 1-2 týždne, čo je liečba podstatne pohodlnejšia ako vnútrožilové injekcie.
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Emicizumab je na Slovensku zatiaľ dostupný len na výnimku pre malú skupinu pacientov s hemofíliou A, ktorí majú, alebo v minulosti mali protilátky proti FVIII (inhibítora FVIII)
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
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?	Predpokladáme výhodu pohodlnejšej liečby, bez injekcií do žily. Pre malé deti je to obrovský prínos. Injekcie do žily sú potrebné len v prípade akútneho krvácania alebo operácie, ktoré sa nedajú liečiť emicizumabom. Nevýhody nie sú nám známe, ale emicizumab pravdepodobne nie je vhodný pre všetkých pacientov.
D0017 Ak 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>	Všetci pacienti, ktorí sú na Slovensku liečení emicizumabom sú s liečbou veľmi spokojní.
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 ako riziko?	Nevieme o významnejšom riziku lieku.
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?	Pacientovi treba vysvetliť účinok emicizumabu a rozdiel oproti faktoru VIII, ktorý v tele stále chýba aj pri liečbe emicizumabom. Treba vysvetliť aj dodržiavanie liečby a kontrolné vyšetrenia, čo vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta a rodičov s lekárom. V tom nevidíme problém, je to v záujme pacienta.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?	Emicizumab nie je zatiaľ kategorizovaný a nie je dostupný pre širšie používanie u väčšej skupiny pacientov s hemofíliou.
Spoločenské aspekty liečiva	

D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Schopnosť pracovať neznižuje, naopak, účinná prevencia krvácaní umožňuje väčšie pracovné aktivity a uplatnenie pacienta v živote.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Zlepšuje kvalitu života a pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta. Účinné predchádzanie krvácania umožňuje deťom navštevovať školu bez absencií, lepšie študovať a hemofilikom so zamestnaním lepšie pracovať, bez vynútených zdravotných prestávok.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?	Obrovský prínos pre príbuzných, najmä rodičov najmenších detí.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	Najväčší problém: zatiaľ nedostupnosť liekov pre všetkých pacientov, ktorí by mohli z tejto liečby profitovať.
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab je liek, ktorý je vysoko účinný v predchádzaní krvácaní u pacientov s hemofíliou A • Emicizumab je jediný liek, ktorý konečne umožňuje aj účinnú profylaktickú liečbu pri hemofílii s inhibítorom • Očakávame však čo najskoršiu dostupnosť lieku emicizumab aj pre vhodných pacientov s hemofíliou bez inhibítora • Emicizumab zásadne zlepšil kvalitu života pacientov s hemofíliou A a ich rodín • V krajinách EÚ, vrátane Českej republiky už emicizumab užívajú mnohí pacienti s hemofíliou aj bez inhibítora 	
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

S DR sme v procese hodnotenia liečiva emicizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty a 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. (vyzývajúca DR k vyjadreniu sa k nastaveniam modelu nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 26.7.2023	Dátum odpovede: 4.8.2023	
Priložiť funkčnú verziu priečinku obsahujúceho literatúru.	Držiteľ priložil súbor zip s príslušnou literatúrou v prílohe mailu.	Odpoveď akceptujeme.
Objasniť výpočet a zdroj, na základe ktorého bol určený počet IU na zastavenie prelomového krvácania (13,81 IU) a počet aplikácií za prelomové krvácanie (2,63) v populácii pacientov s hemofíliou A bez inhibítora FVIII.	DR v odpovedi nevyvetlil, ako bola vypočítaná dávka na zastavenie prelomového krvácania. Uviedol vzorec prevzatý z SPC preparátu Elocta a odporúčanie WFH z roku 2013 (toho času už neaktuálne) o potrebe dávkovania preparátov FVIII v závislosti od závažnosti krvácania.	Nesúhlasíme s odôvodnením DR. Uvedené údaje nepostačujú na overenie určeného počtu IU na zastavenie prelomového krvácania, keďže nie je známe zastúpenie jednotlivých typov krvácania podľa závažnosti. Pre dôvody uvedené v časti 5.2.6 Náklady na liečbu krvácaní však akceptujeme predložené hodnoty.
Predložiť zdroj informácie, v ktorom je uvedený dekrement utility pri výskyte krvácania na úrovni 0,080, ktorý bol aplikovaný v modeli vo všetkých liečebných ramenách v dĺžke 7 dní.	DR odpovedal, že zdrojom je štúdia NIS a rozsiahly dokument k NIS je predmetom duševného vlastníctva, pričom distribúcia nie je povolená.	Odpoveď neakceptujeme. Vo verejne dostupných výstupoch zo štúdie NIS sme danú informáciu nedohľadali. DR je povinný predložiť všetky informácie, ktoré sú potrebné pre zhodnotenie nákladovej efektívnosti. Pre dôvody uvedené v časti 5.2.5 však akceptujeme predloženú hodnotu.
Vysvetliť, ako sa získal odhadovaný počet liečených pacientov liekom Hemlibra v časti analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia (VZP). Veľkosť odhadovanej populácie nie je v súlade so zisteným počtom pacientov v uvedených subpopuláciách v súčasnosti liečených na hemofíliu A na Slovensku.	DR uviedol, že nie je možné presne vyčíslit počet pacientov. Pri populácii pacientov s ťažkou HA bez inhibítora má byť odhad 88 pacientov založený na predpoklade, že väčšina profylakticky liečených môže byť prestavená z pdFVIII a rFVIII so štandardným biologickým polčasom.	Odpoveď neakceptujeme. V súčasnosti je podľa dodaných údajov NHC liečených profylakticky v tejto skupine 198 pacientov, z toho 151 pacientov je liečených pdCFC alebo rCFC SHL, odhadovaný počet preto považujeme za nízky. Na základe vyjadrení klinického odborníka sme počet vhodných pacientov odhadli na 98 pacientov.
Uviesť zdroj alebo vysvetliť predpoklad, prečo pacienti liečení rekombinantnými EHL preparátmi zotrávajú na liečbe aj po zaradení lieku Hemlibra do ZKL. Nahrádzanou liečbou v populácii pacientov bez inhibítora FVIII by tak boli iba plazmatické a rekombinantné SHL faktory.	DR pripustil, že pacienti prejdú na liečbu liekom Hemlibra z liečby EHL. Podľa DR je výber liečby na rozhodnutí klinického odborníka. DR uvádza, že pri odhade zaujal konzervatívny prístup.	Do nahrádzanej liečby sme pridali preparáty EHL. Klinický odborník sa vyjadril, že výber profylaxie liekom Hemlibra u pacientov v súčasnosti liečených FVIII bude prísne individuálny. Podľa NIHO nemožno vylúčiť, že pacienti liečení EHL neprejdú na liek Hemlibra.

Výzva číslo 1 (vyzývajúca DR k vyjadreniu sa k nastaveniam modelu nákladovej efektívnosti podľa NIHO)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 22.8.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 22.9.2023 (1 deň po zákonnej lehote)	Vyhodnotenie odpovede DR
Vyjadrenie DR a NIHO ku zmenám vo FE modeli		
<p>Vyjadrenie DR k úprave komparátora. Nastavenie voľby komparátora bolo zmenené na jednotlivé komparátory: pdCFC, rCFC, EHL. DR predložený mix terapií nebol akceptovaný.</p>	<p>DR nesúhlasí s nastavením. DR navrhol zaviesť indikačné obmedzenie, ktoré sprístupní inovatívny liek pre vybranú skupinu pacientov profylakticky liečených koncentrátmi FVIII, presné znenie indikačného obmedzenia DR neuviedol. Zároveň DR dodal alternatívny scenár, v ktorom porovnáva nákladovú efektívnosť EMI voči mixu komparátorov rCFC a EHL.</p> <p>DR upozornil, že v skutkovo podobných konaniach o liekoch určených na liečbu hemofílie A sa nevyžadovalo porovnanie s pdCFC a žiada konzistentný prístup NIHO a MZ SR. DR pripojil vyjadrenie odbornej organizácie SSHT a pracoviska KHaT UNB v podobe samostatných dokumentov, pričom obe sa zhodli: „Emicizumab preto nie je vhodné osobitne porovnávať s plazmatickými koncentrátmi FVIII, podobne ako sa takéto porovnávanie nevyžadovalo pri kategorizácii FVIII s predĺžením biologickým polčasom.“</p>	<p>Trváme na nastavení NIHO a porovnanie voči každému z komparátorov zvlášť a to z dôvodu rozdielných nákladov na IU medzi skupinami preparátov pdCFC, rCFC a EHL. V stanovisku SSHT sa uvádzajú možnosti profylaxie FVIII vo forme pdCFC, rCFC, EHL a všetky možnosti sa považujú za adekvátne. WFH nevyjadriło preferenciu v používaní rekombinantných faktorov voči plazmatickým a ich klinickú účinnosť (SHL pdCFC a SHL rCFC) považuje za porovnateľnú. Na Slovensku je zastúpenie pdCFC v profylaktickej liečbe v populácii ťažkej HA bez inhibítora podľa údajov NHC u detí (< 12 r) 41 % a u dospelých a adolescentov 34 %, nie je preto možné ich užívanie v profylaktickej liečbe zanedbať. Neakceptovali sme DR dodaný alternatívny scenár (EMI voči mixu rCFC+EHL), v časti 5.3.3 uvádzame NIHO alternatívny informatívny scenár porovnania nákladovej efektívnosti EMI voči rCFC.</p> <p>NIHO predmetné lieky na ktoré sa DR odvoláva a ich nákladovú efektívnosť nehodnotil. Úlohou NIHO je hodnotenie zdravotníckych technológií podľa slovenskej legislatívy. NIHO hodnotí žiadosti s vyšším detailom, zohľadnenie relevantného komparátora pdCFC považuje za správny postup.</p>
<p>Vyjadrenie DR k úprave zastúpenia preparátov podľa zvoleného komparátora. V prípade výberu EHL vstupuje do výpočtu preparát Elocta a Adynovi v zastúpení na základe údajov z NHC. Podľa NHC sa preparáty Afstyla, Esperoct, Kovaltry, Kogenate nepoužívajú.</p>	<p>DR nesúhlasí s nastavením. DR upozornil, že preparáty Afstyla a Esperoct sú hradené z verejného zdravotného poistenia a sú z overiteľných zdrojov (NCZI) hradené z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.</p>	<p>Trváme na nastavení NIHO. DR uvádza, že neboli započítaní pacienti na základe preukázanej spotreby lieku Esperoct a Afstyla. DR sám v modeli nákladovej efektívnosti uvažuje len o 1 pacientovi na lieku Afstyla a 0 pacientoch na lieku Esperoct. Navyše DR uvádza, že jeho zdrojom údajov o počte pacientov je taktiež NHC. Dáta NHC neuvádzajú žiadnych pacientov liečených preparátmi Afstyla a Esperoct. Podľa údajov NCZI za rok 2022 je vykázaná spotreba (počet balení v jednotlivých silách) liekov Afstyla a Esperoct veľmi malá a zodpovedá profylaktickej liečbe pre približne dvoch pacientov. Daný počet</p>

Požadované doplnenia Dátum poslania: 22.8.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 22.9.2023 (1 deň po zákonnej lehote)	Vyhodnotenie odpovede DR
		považujeme za zanedbateľný. V hodnotení sme pristúpili s použitím dát podľa NHC, ktoré boli predložené v konaní a ktoré informácie o použití preparátov Afstyla a Esperoct neobsahujú.
Vyjadrenie DR k zmene vstupného veku pacientov - vstupný vek nastavený na 10 rokov. Časový horizont bol vypočítaný odčítaním zvoleného vstupného veku od 100 rokov.	DR nesúhlasí s nastavením. DR uviedol, že Hemlibra je indikovaná pre všetky vekové kategórie a že cieľová populácia pre liek Hemlibra má byť predovšetkým detská, pretože do 18 rokov je profylaxia povinná. DR ďalej poukázal na benefity spôsobu a frekvencie aplikácie lieku Hemlibra. Ako dôkaz o účinnosti lieku Hemlibra u pediatrických pacientoch uvádza DR štúdiu HAVEN 7.	Trváme na nastavení NIHO. Nákladovú efektívnosť hodnotíme pre aktuálnu populáciu pacientov, ktorá zahŕňa pacientov vo všetkých vekových skupinách, nakoľko DR nežiada o úhradu lieku Hemlibra len pre novodiagnostikovaných pacientov v detskom veku. Vstupný vek 10 rokov považujeme za optimistický, aj vzhľadom na to, že v populácii profylakticky liečených pacientov s ťažkou HA je zastúpenie detí (< 12 rokov) iba 21 %, takže predpokladáme, že skutočný priemerný vek pacientov začínajúcich liečbu po kategorizácii lieku bude vyšší. Klinický prínos pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov oproti profylaxii FVIII nebol dokázaný. Klinickú účinnosť a bezpečnosť lieku Hemlibra v tejto populácii pacientov predpokladáme na základe mechanizmu účinku EMI, jednoramenných štúdií a štúdií na inej populácii pacientov (s inhibítormi FVIII).
Vyjadrenie DR k zohľadneniu zníženia utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa publikácie Ara, Brazier, 2010.	DR akceptuje nastavenie.	Akceptujeme odpoveď DR.
Vyjadrenie DR k nastaveniu jednotkových nákladov na preparáty s FVIII podľa úhrad na základe verejne dostupných rámcových dohôd s VŠZP.	DR nesúhlasí s nastavením. DR upozornil na nekonzistentnosť so skutkovo podobnými konaniami o liekoch určených na hemofíliu A, kde boli akceptované oficiálne úhrady zo Zoznamu kategorizovaných liekov, napriek dostupnosti verejných rámcových dohôd s VŠZP. DR žiada konzistentný prístup NIHO a MZ SR.	Trváme na nastavení NIHO a použití nákladov na lieky na základe rámcových dohôd VŠZP. Úlohou NIHO je hodnotenie zdravotníckych technológií podľa slovenskej legislatívy. NIHO hodnotí žiadosti s vyšším detailom, zohľadnenie neverejných úhrad pre vyčíslenie reálnych úhrad za lieky považuje NIHO za správny postup.
Vyjadrenie DR k oprava technickej chyby pri výpočte nákladov na EMI, kvôli ktorej sa započítavali vyššie náklady na EMI v každom modelovanom cykle.	DR súhlasí s nastavením.	Akceptujeme odpoveď DR.
Vyjadrenie DR k zapracovaniu odpadu.	DR nesúhlasí s nastavením. DR nezohľadnil náklady na odpad a svoje nastavenie považuje za konzervatívne v oboch ramenách, nakoľko sa s rastúcim vekom a	Trváme na nastavení NIHO a zapracovaní odpadu. Iný počet jednotiek vzhľadom na rastúci vek je zohľadnený v dvoch skupinách pacientov (10-18 rokov a ≥ 19

Požadované doplnenia Dátum poslania: 22.8.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 22.9.2023 (1 deň po zákonnej lehote)	Vyhodnotenie odpovede DR
	<p>hmotnosťou dávkuje iný počet medzinárodných jednotiek alebo miligramov.</p> <p>DR upozornil, že hmotnosti pacientov, ktoré NIHO zohľadňuje pri výpočte odpadu sú vyššie ako tie z údajov NHC. Náklady na odpad podľa NIHO sú podľa DR nadhodnotené. Ďalej DR uviedol, že zavedenie dávkovacieho režimu raz za dva týždne alebo raz za 4 týždne a kombinácia piatich rôznych síl lieku minimalizuje plytvanie liekom HEMLIBRA na █████ %.</p>	<p>rokov). Hmotnosti v NIHO nastavení sú vyššie, pretože nejde o priemer ale o distribúciu hodnôt (pacienti môžu mať menej aj viac ako 80 kg), čo viac zodpovedá realite, keďže nie je možné predpokladať, že všetci pacienti nad 18 rokov majú presne 80 kg, ako to predpokladá DR. V skupine 10-18 rokov zodpovedá stredná hmotnosť 58 kg priemernej hmotnosti v danej skupine pacientov.</p> <p>DR odpad nezpracoval vôbec, napriek tomu, že priznáva jeho vznik, aj pri snahe jeho eliminácie pomocou kombinácie rôznych balení.</p> <p>Model počíta s dávkovaním 1,5 mg/kg Q1W, čo vychádza aj z klinického dôkazu a odvodenia počtu krvácaní oproti profylaktickej liečbe FVIII. Je možné, že v prípade menej častého dávkovania vyšších dávok by vznikol menší odpad. DR nežiada o kategorizáciu síl 150 mg a 300 mg. NIHO na základe predložených dôkazov a základného nastavenia modelu vrátane odvodenia počtu krvácaní o inej dávkovacej schéme neuvažoval.</p>

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 27: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA Reyes et al.

Study reference	NMA Reyes et al. [27]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	partially
Are any relevant interventions missing?	yes
Are any relevant outcomes missing?	yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	no
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	no
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	not applicable
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	not applicable
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	not applicable
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	yes
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	yes
15. Are the individual study results reported?	yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	no
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	not applicable
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes
22. If yes, were steps taken to address these?	yes