

Liečivá nirmatrelvir a ritonavir (Paxlovid) na liečbu dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19

Hodnotenie zdravotníckej technológie

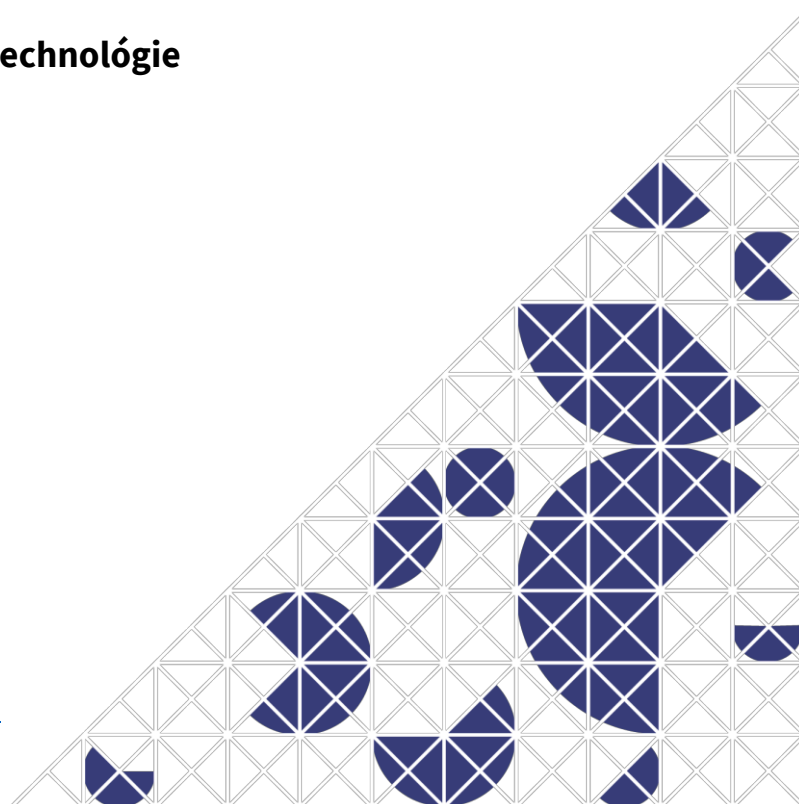
Číslo žiadosti:
28671

ATC skupina:
J05AE30

ŠÚKL kód:
9547D

Publikované dňa:
04.12.2023

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: 48/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Aktualizácia dokumentu	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	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinického prínosu	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	23
4.2. Klinická účinnosť.....	24
4.3. Bezpečnosť.....	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	33
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	53
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.....	59
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	63
7.1. Etická analýza	63
7.2. Organizačné aspekty	64
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	64
7.4. Právne aspekty.....	65
8. Zdroje	67
9. Apendix	71
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	71
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	74
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	74
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	74
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	75

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Rizikové faktory ťažkého priebehu ochorenia COVID-19 definované podľa NICE a Slovenskej indikácie PAX	21
Tabuľka 3: Prehľad relevantných randomizovaných klinických štúdií	25
Tabuľka 4: Prehľad relevantných prídavných zdrojov	25
Tabuľka 5: Analytické skupiny	26
Tabuľka 6: Charakteristika štúdií obsiahnutých v meta-analýze	27
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli mortalita	28
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli počtu hospitalizácií na COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28 dňa.	29
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli času do trvalého zmiernenia príznakov do 28 dňa.	29
Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli času do trvalého vyliečenia príznakov do 28 dňa.	30
Tabuľka 11: Výsledky Li, 2023 a analýzy ÚZIS v ukazovateli mortalita do 30 dní.	30
Tabuľka 12: Výsledky Li, 2023 a analýzy ÚZIS v ukazovateli počtu hospitalizácií na COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 30 dňa.	31
Tabuľka 13: AE v klinickej štúdii EPIC-HR	32
Tabuľka 14: Veľkosť účinku PAX použitá v modeli a v alternatívnych scenároch	39
Tabuľka 15: Pravdepodobnosť hospitalizácie, alebo úmrtia na hospitalizácii spolu so smerodajnou odchýlkou ...	44
Tabuľka 16: Veľkosť účinku PAX použitá v modeli a v alternatívnych scenároch spolu s nastavením NIHO	44
Tabuľka 17: Prehľad kvality života, dekrementov QALY a disutilít – Nastavenie DR	48
Tabuľka 18: Vážený odhad dekrementu QALY kvôli PACS – výpočet DR	48
Tabuľka 19: Prehľad kvality života, dekrementov QALY a disutilít – Nastavenie NIHO	50
Tabuľka 20: Prehľad nákladov za hospitalizáciu	51
Tabuľka 21: Prehľad nákladov za PACS	51
Tabuľka 22: Prehľad nákladov na každého pacienta	52
Tabuľka 23: Prehľad nákladov v dlhodobom modeli	52
Tabuľka 24: Výsledky základného scenára predloženého DR	53
Tabuľka 25: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	54
Tabuľka 26: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	55
Tabuľka 27: Náklady vstupujúce do odhadu dopadu na rozpočet	58
Tabuľka 28: Výpočet odhadu pacientov vhodných na liečbu PAX	58
Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR	58
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	58
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	59
Tabuľka 32: Výpočet odhadu spotreby balení PAX na rok podľa NIHO	60
Tabuľka 33: Odhadovaná spotreba balení PAX – dolný scenár – využitie zásob PAX z verejného obstarávania	60
Tabuľka 34: Odhadovaná spotreba balení PAX – horný scenár – bez zarátania zásob PAX z verejného obstarávania	60
Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky – dolný scenár – využitie zásob PAX z verejného obstarávania	61
Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia – dolný scenár – využitie zásob PAX z verejného obstarávania	61
Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky – horný scenár – bez zarátania zásob PAX z verejného obstarávania	62
Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia – horný scenár – bez zarátania zásob PAX z verejného obstarávania	62

Obrázky

Obrázok 1: ERS v manažmente hospitalizovaných dospelých pacientov s COVID-19	18
Obrázok 2: Zjednodušená štruktúra modelu	37
Obrázok 3: Štruktúra pomocného rozhodovacieho stromu pre infikovaných ľudí	40

Obrázok 4: Štruktúra pomocného rozhodovacieho stromu pre hospitalizovaných pacientov.....	41
Obrázok 5: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno ST, nastavenie DR.....	42
Obrázok 6: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno PAX, nastavenie DR	42
Obrázok 7: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno ST, nastavenie NIHO	45
Obrázok 8: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno PAX, nastavenie NIHO	46

Použité skratky

AE	Adverse events - Nežiaduce udalosti
ARDS	Acute respiratory distress syndrome - Syndróm akútneho respiračného zlyhania
BMI	Body mass index - index telesnej hmotnosti
BSC	Best supporting care - najlepšia podporná liečba
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	confidence interval - konfidenčný interval
CKD	Chronic kidney disease - Chronické ochorenie obličiek
CKS DRG	Centrum pre klasifikačný systém DRG
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 - koronavírusové ochorenie 2019
CPAP	Continuous positive airway pressure – terapia kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách
DCCI	Deyo-Charlson Comorbidity Index – index pre mieru závažnosti komorbidít
DR	Držiteľ registrácie
DRG	diagnosis related group - klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz
EBM	Evidence based medicine - medicína založená na dôkazoch
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control - Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb
eGFR	Estimated glomerular filtration rate - Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie
EMA	European medicines agency - Európska lieková agentúra
FEM	Farmakoekonomický model
GW	General ward - bežné nemocničné oddelenie
HAS	Haute autorité de Santé - Hlavný úrad zdravotníctva
HFNO	High-flow nasal oxygen - nosná ventilácia vysokým prietokom
HIV	Human immunodeficiency virus - Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
HR	Hazard ratio - Pomer hazardov
HRQoL	Health-related quality of life - kvalita života spojená so zdravotným stavom
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
LAMP	Loop-mediated isothermal amplification - Izotermická amplifikácia sprostredkovaná slučkou
MEA	Managed entry agreement - Zmluva o podmienkach úhrady
MeSH	Medical Subject Headings - nadpisy medicínskych pojmov
MITT	Modified intention to treat - modifikovaná populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MKCH - 10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

MTTP	Microsomal triglyceride transfer protein -mikrozomálny triglyceridový transferový proteín
MZ SR	ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIV	Non-invasive ventilation - neinvazívna ventilácia
PACS	Post acute covid syndrome - Post akútneho kovidového syndrómu
PAX	Paxlovid
PLA	Placebo
RCT	Randomised controlled trial - randomizované kontrolované klinické skúšanie
RRR	Relative risk reduction - relatívna redukcia rizika
RT-PCR	Real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction - Reverzná transkriptázová polymerázová reťazová reakcia v reálnom čase
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 -Koronavírus ťažkého akútneho respiračného syndrómu 2
SKR	Sekcia krízového riadenia
SMR	Standardized mortality ratio - štandardný pomer úmrtia
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
ST	Symptomatic therapy - symptomatická terapia
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy
UPV	Umelá pľúcna ventilácia
ÚZIS	Ústav zdravotníckych informácií a statistiky ČR
UZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné 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 Paxlovid v indikácii na liečbu dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19, **pokiaľ** držiteľ registrácie nesplní nasledovné podmienky:

- **neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie**, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 053 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- **neadresuje extrémne vysokú neistotu** spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti v zmluve o podmienkach úhrady lieku podľa §7a zákona 363/2011 Z.z. Neistota vyplýva z nízkej kvality dôkazu o účinnosti lieku a z nejasného budúceho vývoja epidemiologickej situácie.

Odporúčame zvážiť zmenu indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme zmeniť bod 3 pri uvedených rizikových faktoroch v indikačnom obmedzení z „renálne zlyhanie (CKD G3)“ na „renálne zlyhávajúce (eGFR¹ ≥ 45ml/min/1,73m²)“. Táto zmena je navrhovaná DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2.
- Navrhujeme doplniť indikačné obmedzenie o nasledovnú vetu: „Liečba sa môže predpísať iba symptomatickým pacientom do 5 dní od nástupu príznakov“.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Ochorenie COVID-19 je vírusové ochorenie najmä respiračného systému, pričom v ťažkých prípadoch vedie k pneumónii, alebo smrti. V marci 2020 bola vyhlásená v súvislosti s ochorením celosvetová pandémia. K 20.11.2022 bolo celosvetovo potvrdených už 634 miliónov prípadov a 6,6 milióna úmrtí. Na Slovensku bolo pozitívne testovaných 1,9-mil. osôb, pričom ochoreniu u nás podľahlo cez 20-tisíc ľudí. Zvýšené riziko hospitalizácie a smrti viedlo u niektorých pacientov k zmene liečob, životného štýlu a správania počas pandémie COVID-19 kvôli potrebe izolácie. Pre vysokorizikových pacientov môže strach z ochorenia COVID-19 vyústiť do pokračujúcej potreby izolácie. Kategorizácia lieku Paxlovid by viedla k dosiahnutiu bežnej dostupnosti liečiva v rámci indikačných kritérií, ktoré je zatiaľ dostupné z nákupu vo verejnom obstarávaní.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PAX** - nirmatrelvir a ritonavir
- Komparátormi sú režimy:
 - **ST** – symptomatická terapia

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba kombináciou nirmatrelviru a ritonaviru (PAX) preukázala v klinickej štúdii EPIC-HR oproti placebo (PLA) štatisticky významné prínosy v mortalite a rôznych ukazovateľoch morbidít pre neočkovaných pacientov s variantou delta. Vplyv liečby na kvalitu života nebol vyhodnotený. Bezpečnosť liečby bola podobná v ramenách PAX aj PLA. Štúdia EPIC-HR má nízku externú validitu.**
 - **Úmrtnosť** z akejkoľvek príčiny bola štatisticky signifikantne ($p < 0,001$) nižšia pre rameno s liečbou PAX (0 udalostí) ako pre rameno s PLA (14 udalostí, 1,3 %) pre skupinu pacientov, ktorá dostala aspoň jednu dávku PAX a ktorých liečba bola zahájená do 5 dní od prejavu symptómov (mITT² populácia). V aktualizovanej dlhodobej analýze (24 týždňov sledovania) bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny nižšia pre rameno s liečbou PAX (■■■) ako pre rameno s PLA (■■■) pre mITT² populáciu.
 - **Ukazovatele morbidít boli lepšie pre rôzne ukazovatele:**

¹ eGFR – Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, z angl. estimated glomerular filtration rate

² Modified intention to treat - modifikovaná populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť

- Počet hospitalizácií kvôli COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (9 udalostí, 0,8 %) ako v ramene s PLA (68 udalostí, 6,3 %). Relatívna redukcia rizika (RRR) bola 86,7 %. V aktualizovanej dlhodobej analýze bol počet hospitalizácií kvôli COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28. dňa nižší pre rameno PAX (■) ako v ramene s PLA (■). RRR bola ■.
 - Čas do trvalého zmiernenia príznakov do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (13 dní) ako pre rameno PLA (15 dní). Pomer rizík (HR) je 1,26 (95 % CI, 1,14 – 1,40). Pri tomto a nasledujúcom ukazovateli HR viac ako jedna reprezentuje zlepšenie oproti PLA.
 - Čas do trvalého vyliečenia príznakov do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (16 dní) ako pre rameno PLA (17 dní). HR je 1,21 (95 % CI, 1,08 – 1,34).
- **Najčastejšími nežiaducimi udalosťami (AE) v ramene PAX boli dysgeúzia (5,6 %), hnačka (3,1 %), bolesť hlavy (1,4 %) a vracanie (1,1 %).** Výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa bol nižší v ramene PAX (22,6 %) ako v ramene PLA (23,9 %). Výskyt udalostí 3. a 4. stupňa bol rovnako nižší v ramene PAX (4,1 %) ako v ramene PLA (8,3 %). Pri vyhodnotení príčiny nežiaducich udalostí lekárom bol počet nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa zapríčinených liečbou podobný pre rameno PAX (0,5 %) a rameno PLA (0,4 %).
 - **Kvalita života nebola vyhodnotená.** Berúc v úvahu vplyv liečby PAX na morbiditu a priaznivý bezpečnostný profil neočakávame negatívny vplyv liečby PAX na kvalitu života.
- Dátové analýzy boli vyhodnotené aj pre ďalšie dve skupiny populácií (pacienti so začiatkom liečby do 3 dní od prejavu symptómov a bez liečby monoklonálnymi protilátkami – mITT populácia a pacienti so začiatkom liečby do 5 dní od prejavu symptómov a bez liečby monoklonálnymi protilátkami – mITT1 populácia). Nakoľko sú ale výsledky medzi populáciami mITT, mITT1 a mITT2 konzistentné, reportujeme čísla iba pre populáciu mITT2, ktorá je zároveň bližšia k Slovenskému kontextu pacientov na základe znenia podávania v súhrne charakteristických vlastností liekov (SPC).
 - **Štúdia EPIC-HR neposkytuje dôkaz o účinnosti pre pacientov očkovaných, prekonaných alebo infikovaných novými prevalentnými variantami (omikron), ale existujú iné dôkazy nižšej kvality (retrospektívne analýzy), ktoré naznačujú, že aj u týchto podskupín má liečba prínos, ktorý je však nižší, ako bol pozorovaný v štúdii EPIC-HR.** V meta-analýze zo 7 retrospektívnych observačných štúdií preukázal PAX voči PLA účinnosť v znižovaní počtu hospitalizácií, alebo úmrtia do 28 dní (RRR 47 % pre plne, alebo čiastočne vakcinovaných, alebo 37 % pre plne vakcinovaných) a znižovaní celkového počtu úmrtí (RRR 60 % pre plne vakcinovaných). Rovnako retrospektívna analýza dát z ÚZIS³ preukázala účinnosť PAX voči PLA v znižovaní počtu hospitalizácií na jednotke intenzívnej starostlivosti (RRR 64 %) a znižovaní celkového počtu úmrtí (RRR 71 %). **Veľkosť prínosu je však nižšia, ako pozorovaná v štúdii EPIC-HR.** Zníženie miery efektu bolo pozorovateľné aj na výsledkoch štúdie EPIC-SR, čo je predčasne ukončená randomizovaná klinická štúdia s vyššou externou validitou ako EPIC-HR (vakcinovaní pacienti). V tejto štúdii klesla RRR hospitalizácie, alebo úmrtia do 28 dní na 58 %. **Nie je možné jednoznačne stanoviť veľkosť prínosu pre relevantnú populáciu na Slovensku.**
 - **Liečba PAX je kvôli interakciám s inými liečivami (liečba chronických komorbidít) kontraindikovaná u veľkej skupiny pacientov.** Podľa analýzy ÚZIS v Českej republike môže dochádzať k liekovým interakciám až u 20 % z celkovej populácie ČR a 53 % v populácii pacientov vo veku 65 rokov a viac. Napriek vysokému počtu liekových interakcií, nie každá vedie ku kontraindikácii podania liečby PAX.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **PAX v NIHO nastavení pri požadovanej výške úhrady 1 053,08 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol PAX ICUR voči ST vo výške ■-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc eur / QALY. PAX bude najskôr kategorizovaný až v roku 2024 a preto používame predpokladané výšky prahových hodnôt za rok 2024. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok PAX voči ST. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

³ ÚZIS – Ústav zdravotníckych informácií a statistiky ČR

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje PAX ICUR voči ST vo výške 42,4-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc eur. PAX dosahuje klinický prínos voči komparátoru ST + [REDACTED] QALY.
- Aby bol liek Paxlovid nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada môže byť maximálne vo výške [REDACTED] eur, čo znamená [REDACTED] % zľavu za balenie lieku Paxlovid oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 053,08 €.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby DR dostatočne adresoval túto neistotu v zmluve o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement, MEA). Existuje veľmi nízka kvalita dôkazu o účinnosti PAX, ktorá je čiastočne mitigovaná konzervatívnejšími predpokladmi v modeli v NIHO nastavení. Z tohto dôvodu vnímame pri súčasnej epidemiologickej situácii mieru neistoty nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti ako vysokú. Avšak v kontexte dynamického vývoja epidemiologickej situácie je účinnosť PAX spojená s extrémnou neistotou, v dôsledku čoho považujeme aj celkovú neistotu za extrémne vysokú.

- PAX je v dnešnej dobe pre pacientov dostupný zo zásob nakúpených z verejného obstarávania Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). V rámci obstarávania náklady bez DPH a bez marží vychádzali na 665 eur za balenie PAX.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP a zároveň čistý dopad na rozpočet za PAX v tretí rok od kategorizácie vo výške [REDACTED]-mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s extrémne vysokou mierou neistoty, ktorá spočíva najmä vo vývoji ochorenia COVID-19 a v odhade spotreby PAX.

Zmena indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme zmeniť bod 3 pri uvedených rizikových faktoroch v indikačnom obmedzení z „renálne zlyhanie (CKD G3)“ na „renálne zlyhávanie ($eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$)“. Táto zmena je navrhovaná DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2. V klinickej štúdii boli zaradení pacienti na základe veľkosti glomerulárnej filtrácie, ktorá viac zodpovedá štádiám CKD G1 – G3a. Zmena teda zodpovedá tomu, aby bol PAX indikovaný pacientom o ktorých existuje klinický dôkaz plynúci z uvedenej štúdie.
- Navrhujeme doplniť indikačné obmedzenie o podmienky symptomatického ochorenia tak, aby bolo zrejmé, že samotná pozitivita testu na COVID-19 neznamena automaticky prítomnosť ochorenia COVID-19 a aby indikačné obmedzenie lepšie odzrkadľovalo populáciu z klinickej štúdie spolu so znením podania PAX v SPC.

Poznámka

- Kritériá 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.).

Aktualizácia dokumentu

Dokument bol aktualizovaný 12/2023 z dôvodu opravy číslovania v časti **Obsah**. Obsah textu nebol pozmenený.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	05.07.2023
Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	18.10.2023 ⁴
Zverejnenie projektového protokolu	09.08.2023
Prerušenie konania č. 1	31.08.2023 – 22.09.2023 (30.08.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 22.09.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	04.12.2023
Celkové trvanie hodnotenia od prvého začatia plynutia lehoty (zohľadňuje prerušenia)	130 dní
Celkové trvanie hodnotenia od rozhodujúceho začatia plynutia lehoty (zohľadňuje prerušenia)	48 dní

⁴ DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 z 17.10.2023 dodal aktualizovaný model. Keďže išlo o doplnenie nových podkladov, ktoré neboli predmetom žiadosti, táto úprava sa považuje za doplnenie žiadosti, následkom čoho dochádza k resetu lehoty.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Ochorenie COVID-19 vyvolané vírusom SARS-CoV-2 • MKCH-10⁵: U07.1 – potvrdená infekcia COVID-19 • MeSH⁶: COVID-19* Populácia podľa EMA⁷: • Dospelí pacienti s ochorením COVID-19 bez potreby liečby kyslíkom s vysokým rizikom progresie k závažnému ochoreniu COVID-19. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí pacienti na liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19), ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a u ktorých je prítomné zvýšené riziko progresie k závažnému ochoreniu COVID-19. Pacienti vo zvýšenom riziku progresie ochorenia COVID-19 do závažného stavu musia mať aspoň jeden z uvedených rizikových faktorov: ○ vek ≥ 60 rokov, ○ obezita s BMI > 35, ○ renálne zlyhanie (CKD G3) ○ chronické ochorenie pečene (Child-Pugh trieda A – B), ○ chronické srdcovocievne ochorenie v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti, ○ arteriálna hypertenzia v štádiu pokročilých orgánových komplikácií, ○ chronické ochorenie pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti, ○ diabetes mellitus 1. alebo 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami, ○ ťažká forma Parkinsonovej choroby a iné neurologické ochorenia s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19, ○ závažná porucha imunity alebo riziko závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára. Medzi rizikové faktory rôznych druhov klinicky významných porúch imunitných mechanizmov patria napr. Downov syndróm a obezita alebo iná vrodená
--------------------------------	---

⁵ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

⁶ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁷ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	chyba asociovaná s Downovým syndrómom, aktívna hematoonkologická liečba a stav po orgánových transplantáciách, alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, zle kontrolovaná infekcia HIV alebo imunosupresívna liečba.
Intervencia (z angl. Intervention)	• Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), ktorá sa označuje aj ako 3C-podobná proteáza (3Clpro) alebo nsp5 proteáza. Inhibícia SARS-CoV-2Mpro vedie k tomu, že tento proteín nie je schopný spracovávať polyproteínové prekursor, čím sa má zabráňovať replikácii vírusu. • Ritonavir je inhibítor proteázy, ktorý inhibuje metabolizmus nirmatrelviru sprostredkovaný CYP3A, čím zvyšuje plazmatické koncentrácie nirmatrelviru. • Paxlovid sa podáva každých 12 hodín 2 tabletky nirmavirtiru (300 mg) a tabletku ritonaviru (100 mg) po dobu 5 dní. MeSH: nirmavirtir, ritonavir
Komparátor (z angl. Control)	• Najlepšia podporná liečba (BSC z angl. best supporting care) MeSH: standard of care, placebos
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • Úmrtie z akejkoľvek príčiny Morbidita • Počet hospitalizácií z dôvodu COVID-19 • Čas do trvalého zmiernenia príznakov • Čas do trvalého vyliečenia príznakov • Trvanie hospitalizácie • Počet pacientov na pľúcnej ventilácii Kvalita života • HRQoL merané cez dotazníky EQ-5D-5L, SF-36 a iné
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov: • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy podľa ŠTDP⁸ a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁹, CADTH, IQWiG).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL¹⁰, HAS¹¹).
- 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.

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

⁸ Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy

⁹ National Institute for Health and Care Excellence

¹⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv

¹¹ Haute autorité de Santé

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 02.08.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE (hodnotenie o preplácaní lieku a rozšírení indikácie). Za ďalšie relevantné zdroje boli použité hodnotenia SÚKL a HAS.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 01.08.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (IP) a kontrolované tromi ďalšími (DK, KK, MP).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia CADTH a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 09.08.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (09.08.2023) oslovení hlavní odborníci v odbore klinická imunológia a alergológia a v odbore infektológia a tropická medicína. Zároveň boli kontaktovaní 3 primári a prednostovia infekčných oddelení a kliník na Slovensku, ktorí sa v minulosti zapojili do hodnotenia NIHO pre liek Evusheld.

V rámci zapojenia pacientov sme dňa 27.07.2023 prvotne oslovili Asociáciu na ochranu práv pacienta, dňa 09.08.2023 bol asociácii doposlaný projektový protokol. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť priveľká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime 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, 3]

Koronavírusy z čeľade *Coronaviridae* sú obalené vírusy s genómom jednovláknovej RNA pozitívnej polarity spôsobujúce infekčné ochorenia ľudí, vtákov a cicavcov, vrátane hospodárskych a domácich zvierat. V roku 2019 bol u ľudí identifikovaný neznámy kmeň, ktorý sa začal rýchlo šíriť, čo vyústilo ku globálnej pandémie. Ochorenie COVID-19¹² spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2¹³ postihuje najmä respiračný systém, pričom v ťažkých prípadoch vedie k pneumónii a môže spôsobiť smrť. K 26.01.2023 bolo celosvetovo potvrdených viac ako 768 miliónov prípadov a 6,9 milióna úmrtí.

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

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

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)

Infekcia COVID-19 môže vyvolať mierne príznaky podobné nádche, ale aj závažnejší priebeh vyžadujúci hospitalizáciu a liečbu kyslíkom. Medzi symptómy ochorenia COVID-19 patrí kašeľ, horúčka, bolesť svalov, bolesť hlavy, problémy s dýchaním, bolesť hrdla, nádcha, bolesť alebo tlak na hrudi, poruchy chuti a čuchu, hnačka, nevoľnosť, vracanie, celková slabosť. Aktuálne celosvetovo prevláda variant omikron [4], pri ktorom je riziko ťažkého priebehu ochorenia, hospitalizácie a úmrtia nižšie ako pri predošlých variantoch, čo ale môže byť spôsobené aj lepšou ochranou v dôsledku vakcinácie alebo predchádzajúceho ochorenia [6]. Inkubačná doba ochorenia je niekoľko dní až dva týždne, pri variante omikron len okolo troch dní [7]. Ochorenie COVID-19 môže v mnohých prípadoch prebiehať nepovšimnuto, podľa meta-analýzy [8] malo z takmer 30 miliónov pacientov

¹² COVID-19 z angl. Coronavirus Disease 2019

¹³ SARS-CoV-2 – z angl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

s potvrdeným ochorením 40,5 % asymptomatický priebeh. Mierny priebeh charakterizovaný symptómami podobnými iným respiračným ochoreniam (náďcha, bolesť hlavy, kýchanie, bolesť hrdla) je typický pre nedávne varianty delta a omikron [9]. Medzi najvážnejšie komplikácie, ktoré môžu byť smrteľné, patrí ťažká pneumónia s ARDS (z angl. acute respiratory distress syndrome), tromboembolické udalosti, akútne srdcové poškodenie, septický šok, multiorgánové zlyhanie [1]. Časť pacientov pociťuje symptómy ako únava, dyspnoe, bolesti hrudi a kašeľ, zmena čuchu a chuti, bolesti pohybového aparátu, neurokognitívne poruchy, psychické problémy aj viac ako 2 mesiace od nástupu ochorenia (tzv. long-COVID) [10]. Na Slovensku v prvých vlnách ochorenia COVID-19 bolo hospitalizovaných 7,2 % ľudí z celkového počtu prípadov, pričom podporu umelej pľúcnej ventilácie potrebovalo 8 % hospitalizovaných a 23 % hospitalizovaných ochoreniu podľahlo [11]. Počet pozitívne testovaných osôb od marca 2020 k 8.2.2023 predstavuje takmer 1,9 milióna, pričom ochoreniu podľahlo na Slovensku už vyše 20-tisíc ľudí [12].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Štandardom diagnostiky infekcie COVID-19 je dôkaz vírusu SARS-CoV-2 pomocou RT-PCR¹⁴ testu. Vzorka sa získa výterom z nazofaryngu a orofaryngu, vzorky z dolných dýchacích ciest sa odoberajú v neskoršom štádiu infekcie alebo pokiaľ pretrváva podozrenie na infekciu pri negatívne testovaných pacientoch. POC-PCR (Point of care) sú rýchle skríningové testy slúžiace na diagnostiku pacienta v reálnom čase a môžu byť využité na triáž pacientov pri hospitalizácii, výsledok má byť potvrdený následným RT-PCR testom. Diagnostické testy na dôkaz antigénov vírusu SARS-CoV-2 s vizuálnym hodnotením umožňujú rýchlu včasnú diagnostiku a sú dostupné na použitie aj v domácich podmienkach. Výsledok je ovplyvnený kvalitou odobratej vzorky a diagnostickej súpravy, veľkosťou vírusovej nálož, pričom citlivosť testov je $\geq 80\%$. Sérologické testy na detekciu celkových špecifických protilátok alebo protilátok v triedach IgM, IgA, IgG možno využiť na diagnostiku ochorenia aj na sledovanie odpovede po infekcii a očkovaní [13].

Podľa ŠDTP¹⁵ pri starostlivosti o kriticky chorých pacientov okrem PCR a antigénových testov sú ďalšími diagnostickými metódami zistenie kontaktov v anamnéze a klinických prejavov. Zobrazovacími metódami HRCT pľúc, RTG hrudníka, USG pľúc sa zisťuje závažnosť a rozsah poškodenia. Informácie dopĺňa diferenciálny krvný obraz [14].

Klinický odborník potvrdil použitie anamnézy klinických prejavov, antigénových testov a PCR testov a zobrazovacích metód na diagnostiku ochorenia COVID-19.

Liečba pacienta (A0025)

Prevenia

Vakcinácia

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

Základné očkovanie je na Slovensku možné od veku 5 rokov, v prípade booster dávok od 12 rokov. Posilňujúce dávky môžu byť na Slovensku podané najskôr za 3 mesiace po podaní poslednej očkovacej dávky, prekonaní ochorenia COVID-19 alebo podaní monoklonálnych protilátok [16, 17]. Podľa Odborného usmernenia ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) je očkovanie trvale kontraindikované u osôb so závažnou alergickou reakciou na konkrétnu vakcínu proti ochoreniu COVID-19, známa diagnostikovaná alergická reakcia na zložku vakcíny COVID-

¹⁴ RT-PCR z angl. Real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction

¹⁵ ŠDTP – Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy

19 alebo syndróm kapilárneho presakovania v anamnéze pri vakcíne Janssen. Za istých okolností môžu byť tieto osoby očkované inou vakcínou proti COVID-19 [18]. Podľa ECDC¹⁶ je na Slovensku zaočkovaných 52,0 % ľudí základnou schémou očkovania COVID-19, 30,9 % ľudí 1. posilňovacou dávkou a 1,4 % ľudí 2. posilňovacou dávkou [19].

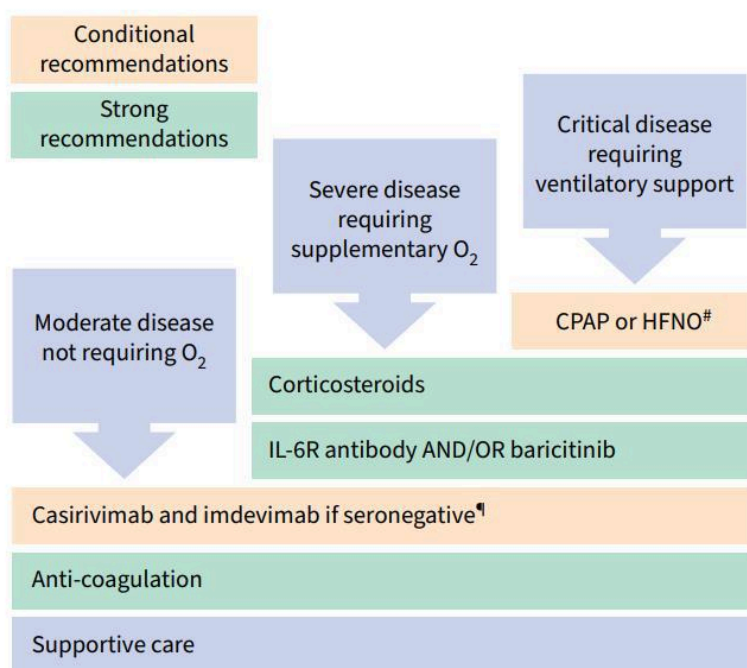
Liečba

Liečba je pri miernych až stredne závažných príznakoch symptomatická. Pacientom, ktorí majú vysoké riziko rozvoja závažného ochorenia sa odporúča nasadiť do 5 dní od nástupu príznakov antivirotiká (nirmatrelvir, ritonavir, remdesivir, molnupiravir) v rámci tzv. postexpozície profylaxie. UpToDate upozornilo, že monoklonálne protilátky casirivimab-imdevimab alebo bamlanivimab-etesevimab sú neúčinné voči variantu omikron, ich použitie v postexpozície profylaxii je momentálne limitované.

V prípade hospitalizácie a nutnosti kyslíkovej terapie NICE odporúča dexametazón alebo iné kortikosteroidy a baricitinib. Pri poklese saturácie kyslíka v krvi sa odporúčajú, ak je to možné, neinvazívne metódy podpory dýchania ako HFNO¹⁷, CPAP¹⁸, NIV¹⁹ [20].

Nižšie sú zobrazené európske odporúčania manažmentu hospitalizovaných pacientov (Obrázok 1). ERSO odporúča casirivimab a imdevimab len v prípade nedetekovateľných protilátok proti SARS-CoV-2 spike proteínu a pri infekcii variantom citlivým na liečbu. Hospitalizovaným pacientom sa odporúča antikoagulačná liečba. Monoklonálne protilátky zacielené na receptor IL-6 sa odporúčajú len pre pacientov, ktorí potrebujú kyslíkovú terapiu alebo neinvazívnu ventiláciu [21]. NICE odporúča tocilizumab a v prípade jeho nedostupnosti aj sarilumab [20].

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



Zdroj: [21]

Na Slovensku sú dostupné antivirotické lieky Lagevrio (molnupiravir) a Paxlovid (nirmatrelvir a ritonavir – PAX) určené pacientom s rizikom závažného priebehu ochorenia a s aspoň jedným definovaným rizikovým faktorom. Podmienkou je potvrdenie COVID-19 metódou RT-PCR, LAMP²⁰ alebo antigénovým testom vykonaným poverenou autoritou. Liečba sa má nasadiť do 5 dní od nástupu príznakov [22, 23]. V zdravotníckom zariadení možno

¹⁶ ECDC z angl. European Centre for Disease Prevention and Control

¹⁷ High-flow nasal oxygen - nosná ventilácia vysokým prietokom

¹⁸ CPAP z angl. Continuous positive airway pressure – terapia kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách

¹⁹ Non-invasive ventilation - neinvazívna ventilácia

²⁰ Loop-mediated isothermal amplification - Izotermická amplifikácia sprostredkovaná slučkou

pacientom s rizikom závažného priebehu (vypočítané ako skóre podľa daných kritérií) podať antivirotický liek Veklury (remdesivir) do 7 dní od nástupu príznakov potvrdeného ochorenia. Indikovaní sú pacienti bez potreby oxygenoterapie alebo hospitalizácie s Karnofského skóre aspoň 60 %. Podanie antivirotických a monoklonálnych protilátok sa vzájomne vylučuje [24]. Pri starostlivosti o kriticky chorých s COVID-19 existuje podrobný národný ŠDTP, ktorý vychádza z medzinárodných odporúčaní [14].

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) [25, 26]

Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), ktorá sa označuje aj ako 3C-podobná proteáza (3Clpro) alebo nsp5 proteáza. Inhibícia SARS-CoV-2 Mpro vedie k tomu, že tento proteín nie je schopný spracovávať polyproteínové prekursor, čím má zabráňovať replikácii vírusu.

Ritonavir je inhibítor proteázy, ktorý inhibuje metabolizmus nirmatrelviru sprostredkovaný CYP3A, čím zvyšuje plazmatické koncentrácie nirmatrelviru.

Balenie lieku Paxlovid pozostáva z 20/10 tabliet s 150/100 mg dávkou nirmatrelviru/ritonaviru. Paxlovid sa podáva každých 12 hodín 2 tabletky nirmatrelviru (300 mg) a 1 tabletku ritonaviru (100 mg) po dobu 5 dní.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [25]

Paxlovid získal podmienenú registráciu v EMA v 01/2022, ktorú následne nahradila úplná registrácia v 02/2023.

Paxlovid je indikovaný dospelým pacientom na liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19), ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a u ktorých je prítomné zvýšené riziko progresie k závažnému ochoreniu COVID-19.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [26]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Paxlovid je indikovaný dospelým pacientom na liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19), ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a u ktorých je prítomné zvýšené riziko progresie k závažnému ochoreniu COVID-19.

Pacienti vo zvýšenom riziku progresie ochorenia COVID-19 do závažného stavu musia mať aspoň jeden z uvedených rizikových faktorov:

1. vek ≥ 60 rokov,
2. obezita s BMI > 35 ,
3. renálne zlyhanie (CKD G3) / renálne zlyhávanie ($eGFR^{21} \geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$)*
4. chronické ochorenie pečene (Child-Pugh trieda A – B),

²¹ eGFR – Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, z angl. estimated glomerular filtration rate

5. chronické srdcovocievne ochorenie v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti,
6. arteriálna hypertenzia v štádiu pokročilých orgánových komplikácií,
7. chronické ochorenie pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti,
8. diabetes mellitus 1. alebo 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami,
9. ťažká forma Parkinsonovej choroby a iné neurologické ochorenia s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19,
10. závažná porucha imunity alebo riziko závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára. Medzi rizikové faktory z rôznych druhov klinicky významných porúch imunitných mechanizmov patria napr. Downov syndróm a obezita alebo iná vrodená chyba asociovaná s Downovým syndrómom, aktívna hematologická liečba a stav po orgánových transplantáciách, alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, zle kontrolovaná infekcia HIV²² alebo imunosupresívna liečba.

*V bode č. 3 DR v pôvodnej indikácii uvádza renálne zlyhanie (CKD G3) ako rizikový faktor. Je netypické, aby indikácia bola vyhradená pre konkrétne štádium, ktoré nie je ani nízke, ani vysoké a preto sme si vyžiadali upresnenie tejto informácie. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol, že podľa inklúzy kritérií v štúdiu EPIC-HR mohli byť zaradení iba pacienti v štádiu CKD G1, CKD G2 a CKD G3a. DR navrhuje zmeniť tento bod na definíciu podľa glomerulárnej filtrácie $eGFR^{23} \geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (a teda štádiá CKD G1, CKD G2 a CKD G3a v súlade so štúdiou EPIC-HR).

Navyše navrhujeme doplniť indikačné obmedzenie o nasledovné: „Liečba sa môže predpísať iba symptomatickým pacientom do 5 dní od nástupu príznakov“. Táto zmena je v súlade s podávaním v SPC ako aj s patientskou populáciou v klinickej štúdiu EPIC-HR. Účelom takejto úpravy má byť zamedzenie chybných interpretácií pozitivity testu na COVID-19 u pacienta bez akýchkoľvek príznakov za prítomnosti ochorenia COVID-19.

3.2.4. Komparátory (B0001) [27, 28]

DR uviedol, že v požadovanej indikácii nie je na Slovensku hradený žiadny liek. Za komparátor NIHO považuje najlepšiu podpornú liečbu (BSC z angl. best supporting care) alebo symptomatickú terapiu (ST, z angl. symptomatic therapy).

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **Remdesivir (Veklury)** je analóg adenosínu, ktorý sa metabolizuje v bunkách hostiteľa a narúša replikáciu vírusovej RNA. Toto liečivo je určené na postexpozíciu profylaxiu pacientov s vysokým rizikom, alebo na liečbu pacientov s pneumóniou a potrebou podpornej liečby kyslíkom. Remdesivir sa podáva intravenóznou cestou, predpokladáme teda jeho použitie predovšetkým v nemocnici, prípadne v ambulantnom stacionári. Toto liečivo je na Slovensku registrované, nie však kategorizované a teda jeho použitie v nemocniciach môže byť bežne hradené z VZP v rámci paušálu nemocnice. Z dôvodu intravenózneho podania neočakávame zastúpenie tohto liečiva viac ako 20 %, nakoľko pacient by musel byť buď hospitalizovaný, alebo ochotný dochádzať na podanie infúzií. Pre pacientov podľa žiadanej indikačnej obmedzenia je viac odporúčané použitie PAX ako Remdesivir.

Molnupiravir (Lagevrio) je antivirotoikum, ktoré zvyšuje genetické mutácie vo vírusovej RNA. Toto liečivo na Slovensku nie je zaradené do zoznamu kategorizovaných liekov, avšak v kontexte pandémie COVID-19 je dostupné a hradené pre slovenských pacientov. Z verejného obstarávania z 08/2022 bolo obstaraných 35 000 kusov v hodnote 21 350 000 € (v prepočte 610 € za balenie) [29]. Liek Lagevrio ne získal registráciu na vstup na trh v európskej únii (tzv. „marketing authorisation“). EMA odporúčala zamietnuť vstupe na trh, na čo DR požiadal o opätovné prešetrenie. V 06/2023 DR stiahol svoju žiadosť o vstup na trh [30]. Z dôvodu zamietnutia jeho registrácie nepredpokladáme jeho ďalšie obstaranie pre slovenský trh a preto ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Klinický odborník uviedol ako komparátor a zároveň následnú liečbu remdesivir.

²² Human immunodeficiency virus - Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti

²³ eGFR – Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, z angl. estimated glomerular filtration rate

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za 150 mg + 100 mg filmom obalených tabliet 30 (20 + 10) balenie Paxlovid vo výške 1 053,08 eur. Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta.

Paxlovid nie je na Slovensku štandardne hrađený z VZP. Počas pandémie COVID-19 Slovensko z verejného obstarávania z 07/2022 zaobstaralo 25 000 kusov balení lieku Paxlovid v hodnote 16 625 000 € (v prepočte 665 € za balenie bez DPH a marží distribútora a lekárne) [31]. Do vyčerpania zásob je tak Paxlovid pre slovenských pacientov ešte stále hrađený.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 03/2023 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu pre pacientov v rovnakej indikácii ako na Slovensku, s podobným indikačným obmedzením na základe rizikových faktorov [32]. Definícia rizikových faktorov sa v NICE líši ako napríklad nezarábanie veku, nepoužitie BMI ako samostatného faktoru, pridanie pacientov s metastatickou, alebo lokálne pokročilou rakovinou a iné. V 09/2023 NICE prehodnotil rozšírenie definície vysokorizikových pacientov a začlenil diabetes, srdcové zlyhanie, BMI viac ako 35 kg/m² a vek 70 rokov a viac ako samostatné rizikové faktory [33]. Na základe pozitívnych odporúčaní sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov. Porovnanie rizikových faktorov NICE a na Slovensku uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).
- V ČR sa začalo rozhodovanie o kategorizácii lieku Paxlovid, konanie prebieha od 06/2023 [34].

Tabuľka 2: Rizikové faktory ťažkého priebehu ochorenia COVID-19 definované podľa NICE a Slovenskej indikácie PAX

NICE	Slovenská indikácia	Poznámka
Vek ≥ 70 rokov	Vek ≥ 60 rokov	Podobná indikácia
BMI ≥ 35	BMI > 35	Totožná indikácia
Diabetes	Diabetes mellitus 1. alebo 2. stupňa s pokročilými chronickými komplikáciami	Podobná indikácia
Intersticiálna porucha pľúc	Chronické ochorenie pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti	Podobná indikácia
Zlyhávanie obličiek (CKD ²⁴ G4 a G5)	Renálne zlyhanie (CKD G1 – G3a)	Rozdielna indikácia
Chronické ochorenie pečene (Child-Pugh trieda A – C)	Chronické ochorenie pečene (Child-Pugh trieda A – B)	Podobná indikácia
Srdcové zlyhávanie, pulmonálna hypertenzia 1 – 4 štádia	Chronické srdcovocievne ochorenie v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti, alebo arteriálna hypertenzia v štádiu pokročilých orgánových komplikácií	Podobná indikácia
Hematologické ochorenia (ako napríklad kosáčiková anémia, aplastická anémia, talasémia a iné)		Nie je v Slovenskej indikácii

²⁴ Chronické ochorenie obličiek (z angl. Chronic kidney disease)

Hematoonkologická liečba	Aktívna hematoonkologická liečba	Podobná indikácia
Tumor pľúc, lokálne pokročilý, alebo metastatický tumor, chemoterapia, alebo rádioterapia, 3 – 12 mesiacov od resekcii bez adjuvantnej liečby		Nie je v Slovenskej indikácii
Neurodegeneratívne poruchy s respiračným zlyháváním, neurologické poruchy vyžadujúce imunosupresiu a neurodegeneratívne a neuroimunitné poruchy spojené s vysokou krehkosťou	Ťažká forma Parkinsonovej choroby a iné neurologické ochorenia s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19	Podobná indikácia
Downov syndróm a iné genetické poruchy ovplyvňujúce imunokompetenciu	Downov syndróm a obezita alebo iná vrodená chyba asociovaná s Downovým syndrómom	Podobná indikácia
Imunitne sprostredkované zápalové ochorenia	Závažná porucha imunity	Podobná indikácia
Zle kontrolovaná infekcia HIV	Zle kontrolovaná infekcia HIV	Totožná indikácia
Rôzne typy imunodeficiencií (ako napríklad bežná variabilná imunodeficiencia, ťažká kombinovaná imunodeficiencia a iné)	Závažná porucha imunity	Podobná indikácia
Imunosupresívna liečba pri obličkových ochoreniach, imunitne sprostredkovaných zápalových ochoreniach, ochoreniach pečene, astme	Imunosupresívna liečba	Podobná indikácia
Transplantácia orgánov, alebo krvotvorných buniek	Stav po orgánových transplantáciách, alebo po krvotvorných transplantáciách buniek	Totožná indikácia

Zdroje: [26, 32]

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [26]

DR predpokladá prínos na základe výsledkov klinickej štúdie EPIC-HR (NCT04960202), v ktorej bol PAX porovnaný s placebom. DR očakáva zlepšenie v počte hospitalizácií a úmrtí. DR tiež očakáva zníženie dĺžky infekcie a počtu symptómových dní.

Klinický odborník očakáva, že PAX má klinicky významný prínos voči štandardnej liečbe.

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

Liečba kombináciou nirmatrelviru a ritonaviru (PAX) preukázala v klinickej štúdii EPIC-HR oproti placebo (PLA) štatisticky významné a klinické prínosy v mortalite a rôznych ukazovateľoch morbidity pre neočkovaných pacientov s variantom delta. Vplyv liečby na kvalitu života nebol vyhodnotený. Bezpečnosť liečby bola podobná v ramenách PAX aj PLA bez výrazného zvýšenia toxicity. Štúdia EPIC-HR má nízku externú validitu.

- **Úmrtnosť** z akejkoľvek príčiny bola štatisticky signifikantne ($p < 0,001$) nižšia pre rameno s liečbou PAX (0 udalostí) ako pre rameno s PLA (14 udalostí, 1,3 %) pre skupinu pacientov, ktorá dostala aspoň jednu dávku PAX a ktorých liečba bola zahájená do 5 dní od prejavu symptómov (mITT2 populácia). V aktualizovanej dlhodobej analýze (24 týždňov sledovania) bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny nižšia pre rameno s liečbou PAX (■) ako pre rameno s PLA (■) pre mITT2 populáciu.
- **Ukazovatele morbidity boli lepšie pre rôzne ukazovatele:**
 - Počet hospitalizácií kvôli COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (9 udalostí, 0,8 %) ako v ramene s PLA (68 udalostí, 6,3 %). Relatívna redukcia rizika (RRR) bola 86,7 %. V aktualizovanej dlhodobej analýze bol počet hospitalizácií kvôli COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28. dňa nižší pre rameno PAX (■) ako v ramene s PLA (■). RRR ■.
 - Čas do trvalého zmiernenia príznakov do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (13 dní) ako pre rameno PLA (15 dní). Pomer rizík (HR) je 1,26 (95 % CI, 1,14 – 1,40).
 - Čas do trvalého vyliečenia príznakov do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (16 dní) ako pre rameno PLA (17 dní). HR je 1,21 (95 % CI, 1,08 – 1,34).
- **Najčastejšími nežiaducimi udalosťami (AE) v ramene PAX boli dysgeúzia (5,6 %), hnačka (3,1 %), bolesť hlavy (1,4 %) a vracanie (1,1 %).** Výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa bol nižší v ramene PAX (22,6 %) ako v ramene PLA (23,9 %). Pri zohľadnení odhadovanej príčiny výskytu nežiaducej udalosti bol výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa zapríčinený liečbou vyšší v ramene PAX (7,8 %) oproti ramenu PLA (3,8 %). Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí vyhodnotených ako zapríčinených liečbou bolo nízke v oboch ramenách (0,8 % pre PAX a 0,6 % pre PLA). Výskyt udalostí 3. a 4. stupňa bol rovnako nižší v ramene PAX (4,1 %) ako v ramene PLA (8,3 %). Pri vyhodnotení príčiny nežiaducich udalostí lekárom bol počet nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa zapríčinených liečbou podobný pre rameno PAX (0,5 %) a rameno PLA (0,4 %).

- **Kvalita života nebola vyhodnotená.** Berúc v úvahu vplyv liečby PAX na morbiditu a priaznivý bezpečnostný profil neočakávame negatívny vplyv liečby PAX na kvalitu života.

Dátové analýzy boli vyhodnotené aj pre ďalšie dve skupiny populácií (pacienti so začiatkom liečby do 3 dní od prejavu symptómov a bez liečby monoklonálnymi protilátkami – mITT populácia a pacienti so začiatkom liečby do 5 dní od prejavu symptómov a bez liečby monoklonálnymi protilátkami – mITT1 populácia). Nakoľko sú ale výsledky medzi populáciami mITT, mITT1 a mITT2 konzistentné, reportujeme čísla iba pre populáciu mITT2, ktorá je zároveň bližšia k Slovenskému kontextu pacientov.

Štúdia EPIC-HR neposkytuje dôkaz o účinnosti pre pacientov očkovaných, prekonaných alebo infikovaných novými prevalentnými variantami (omikron), ale existujú iné dôkazy nižšej kvality (retrospektívne analýzy), ktoré naznačujú, že aj u týchto podskupín má liečba prínos, ktorý je však nižší ako bol pozorovaný v štúdií EPIC-HR. V meta-analýze zo 7 observačných štúdií preukázal PAX voči PLA účinnosť v znižovaní počtu hospitalizácií, alebo úmrtia do 28 dní (RRR 47 % pre plne, alebo čiastočne vakcinovaných, alebo 37 % pre plne vakcinovaných) a znižovaní celkového počtu úmrtí (RRR 60 % pre plne vakcinovaných). Rovnako retrospektívna analýza dát z ÚZIS preukázala účinnosť PAX voči PLA v znižovaní počtu hospitalizácií na JIS (RRR 64 %) a znižovaní celkového počtu úmrtí (RRR 71 %). **Veľkosť prínosu je však nižšia, ako pozorovaná v štúdií EPIC-HR.** Zníženie miery efektu bolo pozorovateľné aj na výsledkoch štúdie EPIC-SR, čo je predčasne ukončená randomizovaná klinická štúdia s vyššou externou validitou ako EPIC-HR (vakcinovaní pacienti). V tejto štúdií klesla RRR hospitalizácie, alebo úmrtia do 28 dní na 58 %. **Nie je možné jednoznačne stanoviť veľkosť prínosu pre našu populáciu.**

Liečba PAX je kvôli interakciám s inými liečbami (liečba chronických komorbidít) kontraindikovaná u veľkej skupiny pacientov. Podľa analýzy ÚZIS v Českej republike môže dochádzať k liekovým interakciám až u 20 % z celkovej populácie ČR a 53 % v populácii pacientov vo veku 65 rokov a viac. Napriek vysokému počtu liekových interakcií, nie každá vedie k nepodaniu liečby PAX.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

- **Úmrtie z akejkoľvek príčiny** je miera úmrtí v populácii naprieč všetkými možnými príčinami úmrtia.

Morbidita

- **Počet hospitalizácií z dôvodu COVID-19** je miera hospitalizácií z dôvodu COVID-19 podľa vyhodnotenia lekára.
- **Čas do trvalého zmiernenia príznakov** je čas od prvej dávky po prvý deň, kedy aspoň 4 po sebe idúce dni platí že: všetky symptómy hodnotené pacientom ako stredne závažné, až závažné na začiatku ochorenia boli hodnotené ako mierne, alebo neprítomne a všetky mierne, alebo neprítomne boli hodnotené ako neprítomné.
- **Čas do trvalého vyliečenia príznakov** je čas od prvej dávky po prvý deň, kedy aspoň 4 po sebe idúce dni boli všetky symptómy hodnotené ako neprítomné.
- **Dĺžka hospitalizácie** je čas, ktorý pacient strávi v nemocnici v dňoch. Môže byť rozdelená na hospitalizáciu na bežnom oddelení a hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS)
- **Počet pacientov na pľúcnej ventilácii** je miera pacientov, ktorých stav vyžadoval podpornú liečbu kyslíkom, alebo pľúcnu ventiláciu.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez EQ-5D-5L a SF-36 dotazníky

- **EQ-5D-5L** je dotazník ktorý meria 5 dimenzií kvality života pacienta (pohyblivosť, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie, úzkosť/depresia) v piatich rôznych úrovniach závažnosti (žiadne, mierne, menej vážne, vážne, extrémne problémy).
- **Short Form-36 (SF-36)** je skrátenou verziou generického dotazníku k hodnoteniu kvality života. Je určený pre respondentov vo veku od 14 rokov s rôznymi typmi ochorení a liečby. Dotazník obsahuje celkovo 36 otázok rozdelených do 8 častí (napr. fyzické fungovanie, fyzická bolesť, všeobecné zdravie, duševné zdravie a i.). Každá otázka obsahuje škálu stupnice možných odpovedí od 1 (výborné) – 5 (zlé).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19 bez potreby podpory kyslíkovou liečbou, u ktorých bol podávaný PAX a placebo (PLA), alebo najlepšia podporná liečba (BSC z angl. best supporting care). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (Tabuľka 3). Kvôli potrebe dôkazov účinnosti s vyššou externou validitou (viď nižšie v časti 4.4.2) boli zbrané do úvahy aj ďalšie zdroje s nižšou kvalitou dôkazu ako RCT. Prídavné zdroje uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných randomizovaných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT04960202	EPIC-HR	PAX	PLA	1 120:1 126 (2 246)	4/2022

Zdroj: [35]

Tabuľka 4: Prehľad relevantných prídavných zdrojov

Zdroj	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	zber dát
Li, 2023	PROSPERO CRD42023391349	PAX	PLA	25 482:198 756 (224 238)	01/2020 – 01/2023
analýza ÚZIS ²⁵		PAX	PLA	2 382: 4 764 (7 146)	01/2022 – 12/2022

Zdroj: [36, 37]

Popis klinickej štúdie EPIC-HR [35]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia EPIC-HR je štvorito zaslepená multicentrická štúdia fázy 2 a 3 intervenčným ramenom a ramenom s placebom. V intervenčnom ramene bol podávaný PAX orálne vo forme tabliet s 300 mg nirmatrelviru spolu so 100 mg ritonaviru každých 12 hodín počas 5 dní. Hlavným ukazovateľom bol počet hospitalizácií kvôli ochoreniu COVID-19, alebo úmrtí z akejkoľvek príčiny do 28 dní.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Pfizer. Štúdia tiež bola vyhodnotená a výsledky publikované zamestnancami a akcionármi spoločnosti Pfizer.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do štúdií boli zaradení nehospitalizovaní pacienti vo veku viac ako 18 rokov s potvrdenou infekciou SARS-CoV-2 a prítomnými symptómami do 5 dní pred randomizáciou s prítomným aspoň jedným rizikovým faktorom na rozvinutie ťažkého priebehu ochorenia COVID-19.

Zo štúdií boli vyradení pacienti, ktorí mali diagnostikovanú predchádzajúcu infekciu, alebo vakcínu na SARS-CoV-2, saturáciu kyslíkom menej ako 92 %, anamnézu aktívneho ochorenia pečene, stredne ťažké až ťažké poškodenie funkcie obličiek a užívanie akýchkoľvek liekov alebo látok, ktorých odbúravanie je vysoko závislé od CYP3A4, alebo sú silnými induktormi CYP3A4.

Opis populácie zo štúdie.

Mediánový vek v štúdií bol 46 rokov. Zastúpenie žien bolo 48,9 %. Menej ako 3 dni od nástupu symptómov malo 66,3 %. Virálnu dávku aspoň 10⁴ kópii na mililiter malo 60,2 % pacientov. Pozitívny sérologický status na prítomnosť protilátok voči SARS-CoV-2 pri vstupe do štúdie malo 51,2 % pacientov.

Čas analýzy dát

Primárny ukazovateľ sa vyhodnocoval do 28 dní. Zber dát pre bezpečnostnú analýzu prebiehal do 34 dní. Protokol štúdie ešte navyše uvádza dlhodobý follow-up 12 týždňov a 24 týždňov pri ktorom sa hlavne zbierajú informácie o dopade na prácu a kontrola vitálnych funkcií. Pri dátovej analýze z 11.12.2023 94 % pacientov ukončilo bezpečnostný follow-up (34 dní) a žiaden pacient neukončil druhý dlhodobý follow-up (24 týždňov). Analýzy boli vykonané na 4 rôznych skupinách pacientov. Podmienky zaradenia do skupín uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka

²⁵ ÚZIS – Ústav zdravotníckych informácií a statistiky Českej republiky

5). Pri žiadosti o súčinnosť č. 2 DR dodal aktualizovanú analýzu dát, pri ktorej všetci pacienti dokončili dlhodobý follow-up.

Tabuľka 5: Analytické skupiny

Názov skupiny	Podmienky zaradenia do skupiny
SAS (bezpečnostná skupina)	Všetci pacienti s aspoň 1 dávkou PAX
mITT	Všetci pacienti s aspoň 1 dávkou PAX, ktorý nedostali alebo sa neočakávalo, že dostanú liečbu monoklonálnymi protilátkami a liečba bola zahájená do 3 dní od prejavu symptómov
mITT1	Všetci pacienti s aspoň 1 dávkou PAX, ktorý nedostali alebo sa neočakávalo, že dostanú liečbu monoklonálnymi protilátkami a liečba bola zahájená do 5 dní od prejavu symptómov
mITT2	Všetci pacienti s aspoň 1 dávkou PAX, ktorých liečba bola zahájená do 5 dní od prejavu symptómov

Zdroj: [26]

Popis meta-analýzy Li, 2023

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia od Li et al je meta-analýza vykonaná na 7 observačných štúdiách s celkovým počtom sledovaných pacientov 224 238 (25 482 pre PAX a 198 756 pre PLA). Táto meta-analýza zahŕňala štúdie, v ktorých bol podaný PAX do 5 dní od pozitívneho testu a v kontrolnom ramene boli pacienti, ktorí nepodstúpili liečbu remdesivirom, molnupiravirom, alebo monoklonálnymi protilátkami. Hlavnými ukazovateľmi bol počet hospitalizácií, alebo úmrtí z akejkoľvek príčiny do 30 dní a počet úmrtí do 30 dní.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

V meta-analýze bol vykonaný systematický prehľad literatúry a do úvahy sa brali štúdie pre nehospitalizovaných pacientov (vek 12 a viac rokov) s miernym, alebo stredne ťažkým ochorením COVID-19 a aspoň jedným rizikovým faktorom.

Do meta-analýzy sa nebrali kazuistiky, listy, komentáre a neanglické štúdie.

Opis populácie zo štúdie.

Meta-analýza obsahovala 7 observačných štúdií. Štúdie mali približne rovnaký podiel mužov a žien, okrem štúdie Bajema, 2022 kde bolo zaradených približne 10 % žien. Priemerný vek pacientov bol medzi 55 – 75 rokmi. Dve štúdie akceptovali aj pacientov iba s jednou dávkou vakcinácie. Najväčší počet pacientov obsahovala štúdia Schwartz, 2022. Bližšie údaje o štúdiách uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Charakteristika štúdií obsiahnutých v meta-analýze

Study, year	Type of study	Country	Publication status	NMV-r vs no NMV-r, n	Age in years – NMV-r vs no NMV-r	Females – NMV-r vs no NMV-r, n (%)	Vaccinated group – NMV-r vs no NMV-r, n (%)	Vaccination status	Contributions to a total of sample size, %
Bajema et al., 2022 [21]	OS	USA	Preprint	1587 vs 1587	65.0 (54.0-74.0), 66.0 (54.0-74.0)†	175 (11.0) vs 171 (10.7)	1126 (71.0) vs 1108 (69.8)	Not fully vaccinated	1.00
Dryden-Peterson et al., 2022 [19]	OS	USA	Publication	12 541 vs 32 010	NR§	7294 (58.0) vs 19 422 (61.0)	11 859 (91.0) vs 28 377 (91.0)	Fully vaccinated*	17.94
Ganatra et al., 2022 [8]	OS	USA	Publication	1130 vs 1130	57.5 (16.3), 57.7 (16.3)‡	712 (63.0) vs 724 (64.1)	1130 (100.0) vs 1130 (100.0)	Fully vaccinated	1.01
Wong et al., 2022 [16]	OS	China	Publication	890 vs 890	77.0 (14.2), 77.8 (15.8)‡	443 (49.8) vs 436 (49.0)	93 (10.4) vs 102 (11.5)	Fully vaccinated	0.09
Wong et al., 2022 [17]	OS	China	Publication	5542 vs 54 672	NR§	2976 (53.7) vs -29182 (53.4)	1850 (33.4) vs 18 138 (33.2)	Fully vaccinated	8.91
Zhou et al., 2022 [18]	OS	USA	Preprint	2808 vs 10849	60.6 (15.8), 60.7 (15.8)‡	1625 (57.9) vs 6310 (58.2)	1897 (67.6) vs 7207 (66.4)	Not fully vaccinated	4.06
Schwartz et al., 2022 [15]	OS	Canada	Preprint	8876 vs 168 669	74.3, 74.4¶	5263 (59.3) vs 100 189 (59.4)	7527 (84.8) vs 142 694 (84.6)	Fully vaccinated	66.99

OS – observational study, USA – United States of America, NMV-r – nirmatrelvir plus ritonavir

*Fully vaccinated: received at least two doses of a vaccine.

†Age was expressed as medians and interquartile ranges.

‡Age was expressed as means and standard deviations.

§Age was presented in age groups only.

¶Age presented as means, but without standard deviations.

Zdroj: [36]

Čas analýzy dát

Počas systematického prehľadu literatúry boli články vyhľadávané medzi 01/2020 – 01/2023. Použité štúdie boli všetky z roku 2022.

Popis analýzy ÚZIS

Základná charakteristika štúdie:

Analýza ÚZIS je retrospektívna analýza dát z českého nemocničného prostredia. Dáta o pacientoch s ochorením COVID-19, hospitalizáciách a úmrtiach boli zozbierané za celý rok 2022 (od začiatku 01/2022 do konca 12/2022). Dáta boli adjustované použitím propensity skóre metódy na základe veku, pohlavia indexu DCCI²⁶ a ukončeného očkovania s 1. posilňujúcou dávkou. Hlavné ukazovatele sú počet úmrtí za 30 dní a počet hospitalizácií na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS).

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Analýza bola vykonaná na kohorte pacientov vo veku 18 a viac liečených PAX oproti kohorte, ktorá nebola liečená žiadnym antivirokom (remdesivir, molnupiravir).

Opis populácie zo štúdií.

Po adjustácii propensity skóre bolo 65 % pacientov vo veku 60 – 79 rokov, 40 % pacientov boli muži, 85 % pacientov mali nízke skóre komorbidít (DCCI 0 – 4) a 77 % malo 3 a viac očkovacích dávok v oboch ramenách.

Čas analýzy dát

Dáta boli zozbierané v rozmedzí 01/2023 – 12/2023.

²⁶ DCCI – Deyo-Charlson Comorbidity Index – index pre mieru závažnosti komorbidít

4.2.3. Výsledky PAX v porovnaní s PLA (EPIC-HR)

Mortalita (D0001) [35]

V ramene PAX neboli zaznamenané žiadne úmrtia z akejkoľvek príčiny v žiadnej zo skupín. Pre rameno PLA bolo zaznamenaných 1,6 %/1,4 %/ 1,3 % úmrtí pre skupinu mITT/mITT1/mITT2. Tento výsledok je štatisticky signifikantný ($p < 0,001$ pre všetky skupiny). Ukazovateľ úmrtí z akejkoľvek príčiny je meraný do dlhodobého follow-upu (24 týždňov). Tieto dáta sú publikované len na clinicaltrials.gov a nie sú dostupné informácie, koľko ľudí malo dokončený dlhodobý follow-up.

V aktualizovanej dlhodobej analýze v ramene PAX [REDACTED]. Pre rameno PLA bolo zaznamenaných [REDACTED] úmrtí pre skupinu mITT/mITT1/mITT2.

Podrobnosti o výsledkoch v skupinách mITT, mITT1 a mITT2 sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli mortalita.

Tabuľka 7. Výsledky klinickej štúdie ERIE-PR v ukazovateli mortalita.				
	PAX	PLA	PAX	PLA
	1. dátová analýza		Dlhodobý follow up	
mITT				
Celkový počet pacientov	697	682		
Počet úmrtí	0 (0 %)	11 (1,6 %)		
p-hodnota*	< 0,001			
mITT1				
Celkový počet pacientov	1 039	1 046		
Počet úmrtí	0 (0 %)	15 (1,4 %)		
p-hodnota*	< 0,001			
mITT2				
Celkový počet pacientov	1 109	1 115		
Počet úmrtí	0 (0 %)	14 (1,3 %)		
p-hodnota*	< 0,001			

*t-test vykonaný NIHO z publikovaných hodnôt

Zdroj: [35]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [38]

PAX oproti PLA štatisticky signifikantne znižuje podiel hospitalizácií o 5,8/5,6/5,4 percentuálnych bodov pre skupinu mITT/mITT1/mITT2. PAX tiež štatisticky signifikantne zlepšuje čas do trvalého zmiernenia príznakov s mediánom trvania v ramene PAX 12/13/13 dní voči mediánu trvania 15/15/15 dní pre rameno PLA v skupine mITT/mITT1/mITT2 (HR = 1,27/1,27/1,26). PAX rovnako štatisticky signifikantne zlepšuje čas do trvalého vyliečenia príznakov s mediánom trvania v ramene PAX 12/13/13 dní voči mediánu trvania 15/15/15 dní pre rameno PLA v skupine mITT/mITT1/mITT2 (HR = 1,27/1,27/1,26).

V aktualizovanej dlhodobej analýze PAX oproti PLA štatisticky signifikantne znižuje podiel hospitalizácií o [REDACTED] percentuálnych bodov pre skupinu mITT/mITT1/mITT2.

Podrobnosti o výsledkoch v skupinách mITT, mITT1 a mITT2 sú k dispozícii v tabuľkách nižšie (Tabuľka 8, Tabuľka 9, Tabuľka 10).

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli počtu hospitalizácii na COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28 dňa.

	PAX	PLA	PAX	PLA
	1. dátová analýza		Dlhodobý follow up	
mlTT				
Celkový počet pacientov	697	682		
Počet udalostí	5 (0,7 %)	44 (6,5 %)		
Hospitalizácie	5 (0,7 %)	44 (6,5 %)		
Úmrtia	0 (0 %)	9 (1,3 %)		
Rozdiel od PLA (95% CI)	-5,8 % (-7,8 % až -3,8 %)			
Relatívna redukcia rizika (RRR)	88,9 %			
p-hodnota	< 0,001			
mlTT1				
Celkový počet pacientov	1 039	1 046		
Počet udalostí	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)		
Hospitalizácie	8 (0,8 %)	65 (6,2 %)		
Úmrtia	0 (0 %)	12 (1,1 %)		
Rozdiel od PLA (95% CI)	-5,6 % (-7,2 % až -4,0 %)			
RRR	87,8 %			
p-hodnota	< 0,001			
mlTT2				
Celkový počet pacientov	1 109	1 115		
Počet udalostí	9 (0,8 %)	68 (6,1 %)		
Hospitalizácie	9 (0,8 %)	67 (6,0 %)		
Úmrtia	0 (0 %)	12 (1,1 %)		
Rozdiel od PLA (95% CI)	-5,4 % (-6,9 % až -3,8 %)			
RRR	86,7 %			
p-hodnota	< 0,001			

Zdroj: [35]

Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli času do trvalého zmiernenia príznakov do 28 dňa.

	PAX	PLA
mlTT		
Celkový počet pacientov	697	682
Medián (95 % CI, dni)	12 (12 – 13)	15 (13 – 16)
HR (95% CI)	1,27 (1,12 – 1,44)	
p-hodnota	< 0,001	
mlTT1		
Celkový počet pacientov	1 039	1 046
Medián (95 % CI, dni)	13 (12 – 13)	15 (14 – 16)
HR (95% CI)	1,27 (1,14 – 1,41)	
p-hodnota	< 0,001	
mlTT2		
Celkový počet pacientov	1 109	1 115
Medián (95 % CI, dni)	13 (12 – 13)	15 (14 – 16)
HR (95% CI)	1,26 (1,14 – 1,40)	
p-hodnota	< 0,001	

Zdroj: [35]

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie EPIC-HR v ukazovateli času do trvalého vyliečenia príznakov do 28 dňa.

	PAX	PLA
mITT		
Celkový počet pacientov	697	682
Medián (95 % CI, dni)	16 (15 – 17)	18 (17 – 20)
HR (95% CI)	1,20 (1,05 – 1,37)	
p-hodnota	p = 0,009	
mITT1		
Celkový počet pacientov	1 039	1 046
Medián (95 % CI, dni)	16 (15 – 17)	19 (17 – 20)
HR (95% CI)	1,21 (1,08 – 1,35)	
p-hodnota	< 0,001	
mITT2		
Celkový počet pacientov	1 109	1 115
Medián (95 % CI, dni)	16 (15 – 17)	19 (17 – 20)
HR (95% CI)	1,21 (1,08 – 1,34)	
p-hodnota	< 0,001	

Zdroj: [35]

4.2.4. Výsledky z alternatívnych zdrojov (Li, 2023 a analýza ÚZIS)

Mortalita (D0001) [36, 37]

V meta-analýze PAX oproti PLA štatisticky signifikantne znižuje podiel úmrtí u plne vakcinovaných pacientov o 1,6 percentuálnych bodov. V analýze ÚZIS PAX oproti PLA tiež štatisticky signifikantne znižuje podiel úmrtí o 1,6 percentuálnych bodov.

Podrobnosti o výsledkoch uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Výsledky Li, 2023 a analýzy ÚZIS v ukazovateli mortalita do 30 dní.

	PAX	PLA
Li, 2023 – podskupina iba plne vakcinovaných		
Celkový počet pacientov	10 600	162 064
Počet úmrtí	132 (1,2 %)	4 477 (2,8 %)
relatívne riziko – RR (95 % CI)	0,40 (0,19 – 0,85)	
RRR	60 %	
p-hodnota*	< 0,001	
miera heterogenity – I ²	23 % (bez vysokej miery heterogenity)	
analýza ÚZIS		
Celkový počet pacientov	2 382	4 764
Počet úmrtí	16 (0,7 %)	108 (2,3 %)
pomer hazardov – HR (95 % CI)	0,29 (0,17 – 0,49)	
RRR	71 %	
p-hodnota*	< 0,001	

Zdroj: [36, 37]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [36, 37]

V meta-analýze PAX oproti PLA štatisticky signifikantne znižuje podiel hospitalizácií u vakcinovaných pacientov o 1,6 percentuálnych bodov a RRR je 47 %. Tento výsledok má vysokú mieru heterogenity. Pri analýze podskupiny iba plne vakcinovaných pacientov je pokles podielu hospitalizácií 1,5 % a RRR je 37 %.

V analýze ÚZIS PAX oproti PLA štatisticky signifikantne znižuje podiel hospitalizácií na JIS o 0,4 percentuálne body.

Podrobnosti o výsledkoch sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Výsledky Li, 2023 a analýzy ÚZIS v ukazovateli počtu hospitalizácií na COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 30 dňa.

	PAX	PLA
Li, 2023 – vakcinovaný aspoň jednou dávkou		
Celkový počet pacientov	25 482	198 756
Počet udalostí	406 (1,6 %)	6 317 (3,2 %)
relatívne riziko – RR (95 % CI)	0,53 (0,40 – 0,70)	
RRR	47 %	
p-hodnota*	< 0,001	
miera heterogenity – I ²	81 % (vysoká miera heterogenity)	
Li, 2023 – podskupina iba plne vakcinovaných		
Celkový počet pacientov	22 459	190 441
Počet udalostí	361 (1,6 %)	5 854 (3,1 %)
relatívne riziko – RR (95 % CI)	0,63 (0,57 – 0,70)	
RRR	37 %	
p-hodnota*	< 0,001	
miera heterogenity – I ²	0 % (bez heterogenity)	
analýza ÚZIS		
Celkový počet pacientov	2 382	4 764
Počet udalostí	5 (0,2 %)	29 (0,6 %)
pomer hazardov – HR (95 % CI)	0,34 (0,13 – 0,88)	
RRR	64 %	
p-hodnota*	0,026	

Zdroj: [36, 37]

Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky o kvalite života nie sú publikované ani dostupné.

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

Bezpečnosť PAX v porovnaní s PLA bola hodnotená na základe klinickej štúdie EPIC-HR, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (1 109 pacientov pre PAX a 1 115 pre PLA).

4.3.3. Výsledky PAX v porovnaní s PLA

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [38]

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli dysgeúzia (5,6 %), hnačka (3,1 %), bolesť hlavy (1,4 %) a vracanie (1,1 %) [25]. Výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa bol nižší v ramene PAX (22,6 %) ako v ramene PLA (23,9 %). Pri zohľadnení odhadovanej príčiny výskytu nežiaducej udalosti bol výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa zapríčinený liečbou vyšší v ramene PAX (7,8 %) oproti ramenu PLA (3,8 %) [38]. Výskyt nežiaducich udalostí

vyhodnotených ako zapríčinených liečbou bol nízky v oboch ramenách (0,8 % pre PAX a 0,6 % pre PLA). Úmrtia sa vyskytli iba v ramene PLA (1,2 %).

Tabuľka 13: AE v klinickej štúdii EPIC-HR

Nežiadúce udalosti	PAX	PLA
<i>Všetky udalosti ku ktorým došlo počas sledovania</i>		
Počet udalostí	476	525
Počet pacientov s udalosťou		
Akýkoľvek stupeň	251 (22,6 %)	266 (23,9 %)
AE 3. alebo 4. stupňa	45 (4,1 %)	93 (8,3 %)
Úmrtia	0 (0 %)	13 (1,2 %)
Vysadenie lieku alebo placebo kvôli nežiaducej udalosti	23 (2,1 %)	47 (4,2 %)
Potreba zníženia dávky alebo dočasného prerušenia kvôli nežiaducej udalosti	4 (0,4 %)	4 (0,4 %)
<i>Udalosti zapríčinené liečbou</i>		
Počet udalostí	123	52
Počet pacientov s udalosťou		
Akýkoľvek stupeň	86 (7,8 %)	42 (3,8 %)
AE 3. alebo 4. stupňa	5 (0,5 %)	5 (0,4 %)
Úmrtia	0 (0 %)	0 (0 %)
Vysadenie lieku alebo placebo kvôli nežiaducej udalosti	9 (0,8 %)	7 (0,6 %)
Potreba zníženia dávky alebo dočasného prerušenia kvôli nežiaducej udalosti	2 (0,2 %)	3 (0,3 %)

Zdroj: [38]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [25, 26]

Liečba PAX je kontraindikovaná u pacientov s precitlivosťou na akúkoľvek z látok nachádzajúcich sa v prípravku, a u pacientov, ktorí sú zároveň liečení látkami, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na enzýme CYP3A4, a ktorých zvýšené koncentrácie sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami. Medzi tieto liečivá patria:

- Antagonista alfa1-adrenoreceptora: alfuzosín
- Liek určený na liečbu anginy pectoris: ranolazín
- Antiarytmiká: amiodarón, dronedarón, flekainid, propafenón, chinidín
- Antibiotiká: kyselina fuzidová
- Cytostatiká: neratinib, venetoklax
- Antiuratiká: kolchicín
- Antihistaminiká: terfenadín
- Antipsychotiká/neuroleptiká: klozapín, lurazidón, pimoqid, kvetiapín
- Lieky určené na liečbu benígnej hyperplázie prostaty: silodozín
- Lieky určené na liečbu kardiovaskulárnych ochorení: eplerenón, ivabradín
- Deriváty ergotu: dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergometrín (metylergonovín)
- Lieky upravujúce motilitu gastrointestinálneho traktu: cisaprid
- Imunosupresíva: voklosporín
- Inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatín, simvastatín
- Inhibitor mikrozomálneho triglyceridového transferového proteínu (MTTP): lomitapid
- Lieky určené na liečbu migrény: eletriptán
- Inhibitory PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedatíva/hypnotiká: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny midazolam a triazolam
- Antagonisty vazopresínového receptora: tolvaptán

Liečba je ďalej kontraindikovaná pri súčasnom užívaní liečivých prípravkov, ktoré sú silnými induktormi enzýmu CYP3A4 a ktorých súčasné užitie by viedlo k signifikantne redukovanej plazmatickej koncentrácii nirmatrelviru/ritonaviru, čo by mohlo mať za následok stratu virologickej odpovede a možný vznik rezistencie. Zároveň nemožno prípravok PAX nasadiť bezprostredne po vysadení týchto induktorov z dôvodov ich doznievajúceho účinku. Týmito induktormi sú (1):

- Antibiotiká: rifampicín
- Cytostatiká: apalutamid
- Antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín
- Rastlinné prípravky: Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Na určenie adekvátneho načasovania začatia liečby PAX sa má zväžiť multidisciplinárny prístup, pričom je potrebné brať do úvahy oneskorené vymiznutie účinku nedávno vysadeného induktora CYP3A a potrebu začať liečbu PAX do 5 dní od nástupu príznakov.

Užívanie lieku PAX sa vzhľadom k obmedzeným údajom o bezpečnosti neodporúča pri tehotenstve, ťažkej poruche funkcie pečene a obličiek. Dojčenie by malo byť počas liečby prerušené. Vzhľadom k obsahu laktózy ako pomocnej látky v prípravku PAX by nemal byť prípravok užívaný osobami trpiacimi metabolickými poruchami spôsobujúcimi jej intoleranciu.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba nirmatrelvirom a ritonavírom (PAX) preukázala v klinickej štúdii EPIC-HR oproti placebo (PLA) štatisticky významné a klinické prínosy v mortalite a rôznych ukazovateľoch morbiditu. Vplyv liečby na kvalitu života nebol vyhodnotený. Bezpečnosť liečby bola podobná v ramenách PAX aj PLA.

- Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny bola štatisticky signifikantne ($p < 0,001$) nižšia pre rameno s liečbou PAX (0 udalostí) ako pre rameno s PLA (14 udalostí, 1,3 %) pre skupinu pacientov, ktorá dostala aspoň jednu dávku PAX a ktorých liečba bola zahájená do 5 dní od prejavu symptómov (mITT2 populácia). V aktualizovanej dlhodobej analýze bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny štatisticky signifikantne ($p < 0,001$) nižšia pre rameno s liečbou PAX (■) ako pre rameno s PLA (■) pre mITT2 populáciu.
- Ukazovatele morbiditu boli štatisticky signifikantne ($p < 0,001$) lepšie pre rôzne ukazovatele:
 - Počet hospitalizácií kvôli COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (9 udalostí, 0,8 %) ako v ramene s PLA (68 udalostí, 6,3 %). Rozdiel v percentuálnych bodoch bol 5,4 % (95 % konfidenčný interval, CI, -6,9 % až -3,8 %, relatívna redukcia rizika, RRR 86,7 %). V aktualizovanej dlhodobej analýze bol počet hospitalizácií kvôli COVID-19, alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny do 28. dňa nižší pre rameno PAX (■) ako v ramene s PLA (■). Rozdiel v percentuálnych bodoch bol ■ (■).
 - Čas do trvalého zmiernenia príznakov do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (13 dní) ako pre rameno PLA (15 dní). Pomer rizík (HR) je 1,26 (95 % CI, 1,14 – 1,40).
 - Čas do trvalého vyliečenia príznakov do 28. dňa bol nižší pre rameno PAX (16 dní) ako pre rameno PLA (17 dní). HR je 1,21 (95 % CI, 1,08 – 1,34).
- Najčastejšími nežiaducimi udalosťami v ramene PAX boli dysgeúzia (5,6 %), hnačka (3,1 %), bolesť hlavy (1,4 %) a vracanie (1,1 %). Výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa bol nižší v ramene PAX (22,6 %) ako v ramene PLA (23,9 %). Pri zohľadnení odhadovanej príčiny výskytu nežiaducej udalosti bol výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa zapríčinený liečbou vyšší v ramene PAX (7,8 %) oproti ramenu PLA (3,8 %). Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí vyhodnotených ako zapríčinených liečbou bolo nízke v oboch ramenách (0,8 % pre PAX a 0,6 % pre PLA). Výskyt udalostí 3. a 4. stupňa bol rovnako nižší v ramene PAX (4,1 %) ako v ramene PLA (8,3 %). Pri vyhodnotení príčiny nežiaducich udalostí lekárom bol počet nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa zapríčinených liečbou podobný pre rameno PAX (0,5 %) a rameno PLA (0,4 %).
- Kvalita života nebola vyhodnotená. Berúc v úvahu vplyv liečby PAX na morbiditu a priaznivý bezpečnostný profil neočakávame negatívny vplyv liečby PAX na kvalitu života.

Dátové analýzy boli vyhodnotené aj pre ďalšie dve skupiny populácií (pacienti so začiatkom liečby do 3 dní od prejavu symptómov a bez liečby monoklonálnymi protilátkami – mITT populácia a pacienti so začiatkom liečby do 5 dní od prejavu symptómov a bez liečby monoklonálnymi protilátkami – mITT1 populácia). Nakoľko sú ale

výsledky medzi týmito populáciami konzistentné, reportujeme čísla iba pre populáciu mITT2, ktorá je zároveň bližšia k Slovenskému kontextu pacientov.

Štúdia EPIC-HR neposkytuje dôkaz o účinnosti pre pacientov očkovaných, prekonaných alebo infikovaných novými prevalentnými variantami (omikron), ale existujú iné dôkazy nižšej kvality (retrospektívne analýzy), ktoré naznačujú, že aj u týchto podskupín má liečba efekt. V meta-analýze 7 observačných štúdií preukázal PAX voči PLA účinnosť v znižovaní počtu hospitalizácií, alebo úmrtia do 28 dní (RRR 47 % pre plne, alebo čiastočne vakcinovaných, alebo 37 % pre plne vakcinovaných) a znižovaní celkového počtu úmrtí (RRR 60 % pre plne vakcinovaných). Rovnako retrospektívna analýza dát z ÚZIS preukázala účinnosť PAX voči PLA v znižovaní počtu hospitalizácií na JIS (RRR 64 %) a znižovaní celkového počtu úmrtí (RRR 71 %). Veľkosť prínosu je však nižšia, ako pozorovaná v štúdií EPIC-HR. Zníženú mieru efektivity je tiež možné vidieť na výsledkoch štúdie EPIC-SR, čo je predčasne ukončená randomizovaná klinická štúdia pre pacientov s diagnózou COVID-19 bez zvýšeného rizika progresie. Do štúdie boli po zmene protokolu začlenený aj vakcinovaný vysokorizikový pacienti. Dokopy sa jednalo o 721 pacientov, pre ktorých vychádzala RRR pre počet hospitalizácií, alebo úmrtia 58 % (oproti 87 % nameranej v EPIC-HR pre mITT2 populáciu) [39, str. 43-45]. Zatiaľ čo táto skupina je významne relevantnejšia voči terajšiemu kontextu ochorenia COVID-19, tieto výsledky nie sú štatisticky signifikantné a štúdia bola predčasne ukončená z dôvodu nízkeho počtu udalostí a akékoľvek ďalšie štatistické analýzy nemajú dostatočnú štatistickú silu na preukázanie efektu, čo sťažuje interpretáciu týchto výsledkov. Nie je možné jednoznačne stanoviť veľkosť prínosu pre našu populáciu.

Liečba PAX je kvôli interakciám s inými liečivami (liečba chronických komorbidít) kontraindikovaná u veľkej skupiny pacientov. Podľa analýzy ÚZIS v Českej republike môže dochádzať k liekovým interakciám až u 20 % z celkovej populácie ČR a 53 % v populácii pacientov vo veku 65 rokov a viac. Napriek vysokému počtu liekových interakcií, nie každá vedie ku kontraindikácii podania liečby. Na uvážení ošetrojúceho lekára je možné zníženie dávky, vynechanie kontraindikovaného lieku, alebo zvýšené sledovanie pacienta.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

EPIC-HR

Internú validitu EPIC-HR vo svojich hodnoteniach posudzovali CADTH a IQWiG. IQWiG označil riziko bias pre ukazovatele ako nízke [40]. CADTH označil štúdiu za metodologicky rigoróznou, s výhradami prevažne voči externej validite, avšak v čase posudku ešte nebola štúdia dokončená a všetky údaje publikované [41]. Ukazovateľ hospitalizácií kvôli COVID-19 môže vnášať neistotu, nakoľko či je hospitalizácia zapríčinená COVID-19 je subjektívne posúdenie lekára a medzi rôznymi hodnotiteľmi sa môže líšiť. Z hľadiska internej validity však akceptujeme názory IQWiG a CADTH a považujeme štúdiu dostatočnú.

Li, 2023

Meta-analýza bola v štúdií vykonaná metodologicky správne. Na analýzu bol zvolený model náhodných efektov, ktorý je preferovaný pre väčšinu meta-analýz. Heterogenita bola vyhodnotená. Niektoré výsledky mali zvýšenú heterogenitu, čo môže poukazovať na bias. Rovnako liečivový graf sa javí mierne asymetricky, čo môže indikovať bias medzi publikáciami. V meta-analýze tiež bolo relatívne málo štúdií.

Analýza ÚZIS

Analýza bola vykonaná metodologicky rigorózne. Metóda adjustovania pomocou propensity skóre znižuje bias kvôli známym faktorom. Analýza je však stále vykonaná retrospektívne bez randomizácie dát, čo vnáša vyššie riziko bias do výsledkov a robí náročnejším usudzovanie veľkosti efektu. Ďalšia nevýhoda analýzy je relatívne nižší počet pacientov na liečbe PAX.

Externá validita

EPIC-HR

V štúdií EPIC-HR neboli zaradení hospitalizovaní pacienti pred začatím podávania PAX, napriek tomu, že podľa indikačného obmedzenia sa môže PAX podávať aj týmto pacientom. Nakoľko v indikačnom obmedzení sú vylúčení

pacienti, ktorí pred liečbou PAX potrebovali podporu kyslíkom, považujeme tento faktor za dôležitejší a postačujúci pri určovaní závažnosti stavu pacienta voči ochoreniu COVID-19 namiesto stavu hospitalizácie pacienta (ktorá môže byť zapríčinená aj komorbiditami, bez príčinnosti ochorenia COVID-19).

Štúdia EPIC-HR bola tiež vykonaná na nevakcinovaných pacientov, ktorý nemali diagnostikovanú predchádzajúcu ochorenie COVID-19 v čase, v ktorom bol dominantný variant SARS-CoV-2 delta. Medzičasom boli vykonané retrospektívne štúdie, ktoré potvrdzujú účinok aj počas vln variantov omikron [42, 43, 44] aj pre zaočkovaných pacientov [36, 45, 46, 47]. Do týchto štúdií zároveň mohli byť zaradení aj prekonaní pacienti. Sérologická pozitivita u 51,2 % pacientov poukazuje, že významná časť pacientov v štúdii mohla v minulosti prekonať ochorenie COVID-19. Priebeh predošlej infekcie však mohol byť veľmi mierny a pacienti si preto nemuseli byť vedomí, že prekonali ochorenie COVID-19. Miera efektivity môže byť v EPIC-HR nadhodnotená, nakoľko v minulosti bol variant delta viac rizikový a štandard liečby a pochopenie priebehu COVID-19 bolo nižšie. Tento efekt je možné vidieť napríklad v meta-analýze kde bola zaradená EPIC-HR štúdia a 36 ďalších retrospektívnych štúdií. EPIC-HR štúdia uvádzala lepšie predpoklady úmrtnosti a hospitalizácii ako agregovaná hodnota a v oboch ukazovateľoch reportovala jednu z najvyšších hodnôt [48]. Podľa analýzy spoločnosti IQVIA je tiež priemerný vek vysokorizikových pacientov na Slovensku 72 rokov, čo je značne vyššie ako reportovaný mediánový vek v štúdii EPIC-HR (46 rokov). V štúdii bola v nízkej miere zastúpená skupina starších pacientov vo veku 60 rokov a viac (iba 13 %). Definícia vysokého rizika sa líšila od definície uvedenej v indikačnom obmedzení. Napríklad sa za rizikový faktor v štúdii považoval stav aktívny fajčiar. V štúdii bolo v tejto kategórii zaradených až 39 %, avšak v indikačnom obmedzení takáto definícia vysokého rizika nie je. Z týchto dôvodov uvádzame, že klinická štúdia neposkytuje dôkaz o účinnosti pre populáciu relevantnú v terajšom Slovenskom kontexte. Externú validitu štúdie EPIC-HR nepovažujeme za dostatočnú.

Li, 2023

Meta-analýza je vykonaná aj na pacientoch v čase pandémie, keď prevládal variant omikron. Rovnako je táto štúdia vykonaná na vakcinovaných pacientov s analýzou podskupiny iba úplne vakcinovaných pacientov. Štúdie sú však prevažne z Číny, USA a Kanady, ktoré sú viac vzdialené Slovenskému kontextu ako štúdie vykonané v európskych krajinách. Vek pacientov viac zodpovedá veku odhadovanému spoločnosťou IQVIA.

Analýza ÚZIS

Do analýzy boli zahrnutí pacienti počas vlny omikron s veľkým podielom zaočkovaných pacientov. Kontext Českej republiky je tiež. Vek väčšiny pacientov medzi 60 – 79 tiež zodpovedá viac veku odhadovanému spoločnosťou IQVIA. Ukazovateľ hospitalizácie sa však vzťahuje iba hospitalizáciu na JIS a nie na bežnú hospitalizáciu. Efekt liečby PAX môže byť v takomto prípade nadhodnotený.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

V súčasnej dobe prebieha štúdia PANORAMIC, čo je národná, multicentrická, otvorená, prospektívna, platformovo adaptívna randomizovaná kontrolovaná štúdia so sídlom v Spojenom kráľovstve sponzorovaná Oxfordskou univerzitou a financovaná Národným inštitútom pre zdravie a výskum (NIHR – z angl. National Institute for Health and Care Research) [49]. Táto štúdia v minulosti hodnotila dáta na posúdenie účinnosti molnupiraviru. Od 04/2022 bol do tejto štúdie zaradený aj PAX. Výsledky tejto štúdie ešte nie sú známe. Štúdia má potenciál zodpovedať otázky ohľadom efektivity PAX v populácii viac zodpovedajúcej súčasnému Slovenskému kontextu.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je nevykonanie systematického 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

PAX v NIHO nastavení pri požadovanej výške úhrady 1 053,08 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol PAX ICUR voči ST vo výške ■■■-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 40,4-tisíc eur / QALY. PAX bude najskôr kategorizovaný až v roku 2024 a preto používame predpokladané výšky prahových hodnôt za rok 2024. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok PAX voči ST. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje PAX voči ST ICUR vo výške 42,4-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc eur.** PAX dosahuje klinický prínos voči komparátoru ST + ■■■ QALY.

Aby PAX bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 053,08 eur.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby DR dostatočne adresoval túto neistotu v podmienkach MEA. Existuje veľmi nízka kvalita dôkazu o účinnosti PAX, ktorá je čiastočne mitigovaná konzervatívnejšími predpokladmi v modeli v NIHO nastavení. Z tohto dôvodu vnímame pri súčasnej epidemiologickej situácii mieru neistoty nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti ako vysokú. Avšak v kontexte dynamického vývoja epidemiologickej situácie je účinnosť PAX spojená s extrémnou neistotou, v dôsledku čoho považujeme aj celkovú neistotu za extrémne vysokú.

PAX je v dnešnej dobe pre pacientov dostupný zo zásob nakúpených z verejného obstarávania MZ SR. V rámci obstarávania náklady bez DPH a bez marží vychádzajú na 665 eur za balenie PAX.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami EPIC-HR pri 28-dňovom sledovaní. V rámci výzvy na opravu č. 1 DR doplnil alternatívne scenáre s dátami o účinnosti s vyššou externou validitou. DR predložil dva alternatívne scenáre zo zdrojov popísaných vyššie v časti 4.2. V rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR predložil aktualizovaný model po dlhodobom sledovaní (24 týždňov) z EPIC-HR, ktorý považujeme za základný scenár DR.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model zložený z dvoch podmodelov – krátkodobého modelu a dlhodobého modelu.

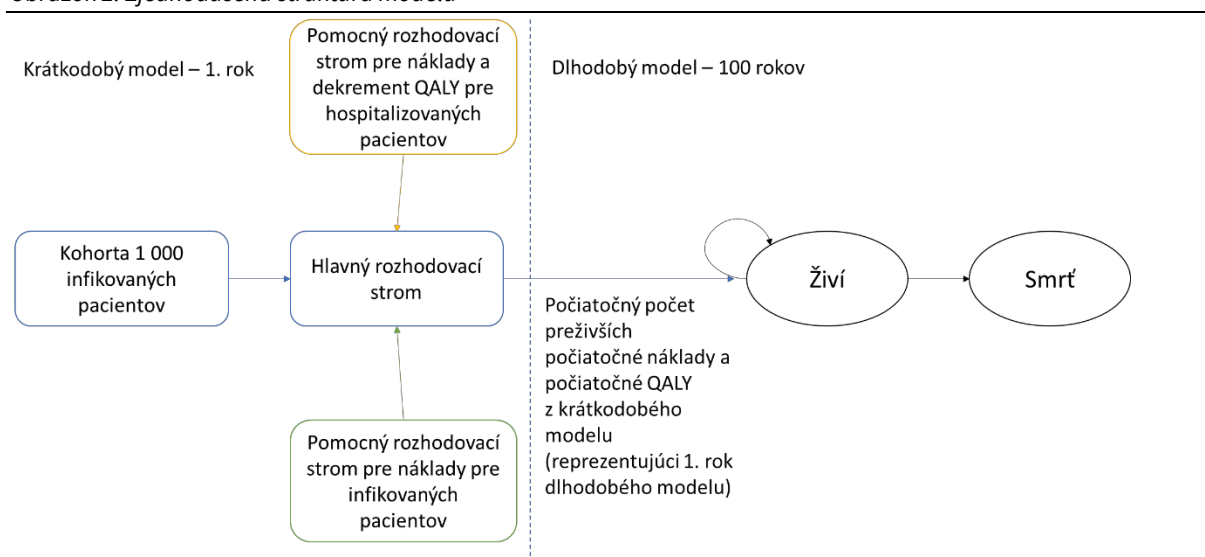
Krátkodobý model je rozhodovací strom, do ktorého vstupujú informácie o priemerných nákladoch a dekrementoch QALY z dvoch ďalších pomocných rozhodovacích stromov. Krátkodobý model má nastavený ročný časový horizont, sledovaný po dňových cykloch. DR modeluje krivku prežívania spôsobom, že sleduje počet úmrtí na COVID-19 a úmrtí kvôli všeobecnej mortalite a každý cyklus odrátava tieto úmrtia, pričom začína celou kohortou pacientov (1 000). DR počíta celkový počet úmrtí na COVID-19 u danej kohorty pacientov a v modeli tieto úmrtia rozdelí rovnomerne počas celého roka. DR toto nastavenie modeluje spôsobom, že do časti modelu vstupujú pacienti rovnomerne (t.j. $1\,000/365 = 2,74$ pacienti za deň) a následne sa rozdeľujú do stavov (hospitalizovaní, nehospitalizovaní s pod-stavmi prežitie/úmrtie na COVID-19 a pod-stavmi long-covid/bez následkov). Pacienti sú rozdelení do stavov jednorazovo na základe hlavného rozhodovacieho stromu, teda ďalej neprechádzajú medzi stavmi. Cyklus, v ktorý pacient vstúpi do modelu je pre krivku prežívania ten istý, ako cyklus, v ktorom zomrel na COVID-19. Zároveň sa pre každého vstupujúceho pacienta jednorazovo započítajú dekrementy QALY a náklady za príslušný stav. Tieto dekrementy sa odčítavajú od prínosov získavaných na základe krivky prežívania, ktorú opisujeme vyššie.

Preživší pacienti z krátkodobého modelu ďalej vstupujú do dlhodobého modelu, ktorý pozostáva z Markovho modelu obsahujúceho dva stavy – prežívanie a úmrtie. Tento model je modelovaný na ročné cykly a krátkodobý model predstavuje prvý cyklus dlhodobého modelu.

Efekt liečby je aplikovaný v krátkodobom modeli znížením pravdepodobnosti hospitalizácie, úmrtia a symptomatických dní pre nehospitalizovaných pacientov.

Zjednodušenú štruktúru modelu uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 2). Podrobnejšiu štruktúru modelov uvádzame v podkapitolách nižšie v časti 5.2.4.

Obrázok 2: Zjednodušená štruktúra modelu



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM²⁷

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Štruktúru krátkodobého modelu **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** spôsob modelovania vstupu pacientov do časti krátkodobého modelu. Meníme modelovanie, aby celá kohorta (1 000 pacientov) vstúpila do modelu v rozmedzí 70 dní. Model dodaný DR je postavený na neúplnom epidemiologickom modeli, do ktorého by bežne vstupovali hodnoty o ročnej, alebo dennej incidencii a veľkosti celkovej populácie. V tomto modeli sa predpokladá, že pacienti sa

²⁷ Farmako-ekonomický model

infikujú postupne v čase, čo ale zároveň znamená, že úmrtia na COVID-19 tiež prichádzajú postupne. Pri farmako-ekonomickom modelovaní je však bežný postup modelovať vstup pacientov prvý cyklus naraz. Bližšiu diskusiu k danej problematike uvádzame v časti 5.2.4.

- Štruktúru krátkodobého modelu považujeme za zbytočne komplikovanú a neštandardnú. Táto časť modelu má veľa možností, ktoré sa nevyužívajú a zároveň veľa z nastavení nie je zapracovaných štandardným spôsobom, keďže ako uvádzame vyššie, javí sa že ide o nedokončený epidemiologický SEIR model.
- **Akceptujeme** použitie a štruktúru dlhodobého modelu.
- Hodnotenie NICE nepoužívalo rovnaký model, ako bol predložený DR na Slovensku. V hodnotení NICE bol použitý ich vlastný model pripravený univerzitou v Sheffielde pre hodnotenie nákladovej efektívnosti viacerých liečiv na COVID-19. Model bol tiež zložený z krátkodobej časti, ktorá sledovala pacientov počas hospitalizácie (PSM model) a dlhodobej časti, ktorá bola modelovaná pomocou krivky prežívania zo všeobecnej mortality [20, 32, 33, 39, 56].
- Francúzska HTA agentúra HAS tiež posudzovala nákladovú efektívnosť lieku PAX pre dospelých vysokorizikových pacientov bez potreby pľúcnej ventilácie. HAS hodnotila model s podobnou štruktúrou, ako na Slovensku (krátkodobý rozhodovací strom s dlhodobým Markovovým modelom) [50].
- Počas nášho hodnotenia bol PAX zároveň hodnotený českou inštitúciou SÚKL pre dospelých vysokorizikových pacientov bez potreby pľúcnej ventilácie. DR predložil SÚKL rovnaký model, ako bol predložený na Slovensku [51].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 72 rokov podľa dotazníka vykonaného spoločnosťou IQVIA na 5 slovenských pracoviskách s možnosťou liečiť ochorenie COVID-19 [52]. Zúčastnené centrá uvádzame v zozname nižšie. Tento dotazník bol vykonaný v 04/2023. Dotazník je tak vykonaný v období variantov omikron. Krátkodobý model má časový horizont jeden rok a dlhodobý model 28 rokov, do 100 rokov života pacienta (pričom prvý rok predstavuje krátkodobý model). Diskontná sadzba je nastavená na 5% pre prínosy aj náklady. Model používa rovnomerné zastúpenie mužov a žien.

Zoznam centier zúčastnených dotazníku IQVIA:

1. Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy
2. Univerzitná nemocnica Bratislava, Ružinov, Centrálny príjem
3. HIV centrum, KIGM Kramáre BA
4. Klinika infektológie a cestovnej medicíny UNLP a LF UPJŠ, Košice
5. Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia modelu **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** počiatočný vek 72 rokov. Nakoľko na liečbu PAX budú vhodní aj pacienti s komorbiditami s nižším vekom ako 60 rokov, táto hodnota môže byť nadhodnotená. Toto nastavenie je však konzervatívne a prináša pozitívnu neistotu, keďže starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť úmrtia kvôli všeobecnej mortalite.
- **Akceptujeme** celkový časový horizont sledovania pacientov do 100 rokov života, čo považujeme za celoživotný časový horizont. Celoživotný časový horizont je v súlade s časovým horizontom použitým v hodnotení NICE [56, str. 575]. Vo francúzskej HTA agentúre HAS bol použitý 5-ročný časový horizont [50, str. 18]. DR túto zmenu zapracoval po technickej výmene s HAS. Ako dôvod použitia 5-ročného časového horizontu HAS uviedol cieľ obmedziť neistotu spojenú s epidemiologickým vývojom a časovo limitovanými zdrojmi údajov [50, str. 14]. V prvej výzve na súčinnosť si vyžiadala SÚKL od DR alternatívne scenáre s 1, 5 a 10 ročným časovým horizontom. Ak by sme zapracovali 5-ročný časový horizont, ICUR by sa zvýšil o 3,2-tisíc eur / QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR na vyjadrenie účinnosti liečby používa výsledky zo štúdie EPIC-HR pri 28-dňovom sledovaní pacientov pre mITT1 populáciu, ktoré aplikuje na zníženie počtu hospitalizácií, úmrtí a symptomatických dní v ramene PAX oproti ramenu ST. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR dodal aktualizované výsledky zo štúdie EPIC-HR (viac v časti 4.3.3). Model s týmito výsledkami považujeme za základný scenár. Pri 1. výzve na opravu sme DR vyzvali aby dodal

alternatívny zdroj účinnosti, ktorý by mal vyššiu externú validitu (viď. 4.4.2). DR dodal 2 alternatívne scenáre, kde dáta o účinnosti čerpá z meta-analýzy Li, 2023 [36] a retrospektívnej analýzy dát z ÚZIS [37]. Prehľad dát uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

DR nevyužíva žiadne údaje o bezpečnosti a nežiaducich účinkoch.

Tabuľka 14: Veľkosť účinku PAX použitá v modeli a v alternatívnych scenároch

Parameter	EPIC-HR základný scenár DR	Li, 2023 alternatívny scenár DR 1	Analýza ÚZIS alternatívny scenár DR 2
Zníženie pravdepodobnosti hospitalizácie	■	47 %	66 %
Zníženie pravdepodobnosti úmrtia	■	47 % - aplikované len pre nehospitalizovaných pacientov (odhadovaná rovnaká účinnosť ako pre zníženie pravdepodobnosti hospitalizácie)	71 % - aplikované len pre nehospitalizovaných pacientov
Zníženie počtu symptomatických dní	■	Ponechané z EPIC-HR	Ponechané z EPIC-HR

Zdroj: NIHO na základe FER a odpovede na výzvu na opravu č. 1

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme zdroje údajov o účinnosti. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** údaje o účinnosti použité v základnom scenári DR. Preferujeme použiť údaje z Li, 2023.
 - Meta-analýzu od Li, 2023 považujeme za externe validnejšiu než dáta zo štúdie EPIC-HR, keďže sa jedná o vakcinovaných pacientov počas variantu omikron, zatiaľ čo štúdia EPIC-HR bola vykonaná počas prevládajúceho variantu delta len na neočkovaných pacientoch. Napriek tomu, že slovenská populácia nie je celá preočkovaná, považujeme tieto dáta za vhodnejšie, nakoľko imunita dokáže pomôcť aj predošlá infekcia. Rovnako považujeme za dôležité používať dáta z neskorších variant ochorenia COVID-19, nakoľko tieto varianty sa vykazovali nižšou úmrtnosťou a mierami hospitalizácie ako predošlé varianty. Z tohto dôvodu akceptujeme aj fakt, že Li, 2023 používa iba retrospektívne observačné analýzy. Li, 2023 považujeme za vhodnejší zdroj voči iným externe validným zdrojom z dôvodu vyššej internej validity, keďže štúdia EPIC-SR nebola dokončená ani publikovaná a dáta ÚZIS majú výrazne menej udalostí. NICE pri rozšírení indikačného obmedzenia pre PAX z dôvodu vyššej externej validity preferoval hodnoty pre účinnosť z EPIC-SR, napriek značnej miere neistoty [33, str. 22]. Bližšie sa výberu dát z Li, 2023 venujeme v časti o modelovaní účinnosti PAX nižšie (časť 5.2.4).
 - Zmena zdroja hodnôt na Li, 2023 pri ostatných nastaveniach DR (t.j. zachovanie spôsobu modelovania redukcie úmrtí podľa DR) zvyšuje ICUR o 5,1-tisíc eur / QALY. Nižšie v časti 5.2.4 diskutujeme zmenu spôsobu modelovania redukcie úmrtí. Výber zdroja účinnosti naďalej vnáša do výsledku vysokú mieru neistoty, nakoľko sa na základe dostupných dôkazov nedá miera účinnosti presne určiť a môže sa meniť vývojom epidemiologickej situácie ochorenia.
- **Akceptujeme** nezahrnutie údajov o bezpečnosti, nakoľko bezpečnostný profil PAX je priaznivý a predpokladáme, že ich zapracovanie by malo zanedbateľný dopad na výsledok.
- **Akceptujeme** nezahrnutie už hospitalizovaných pacientov pri vstupe do modelu. Časť pacientov v klinickej praxi môže dostať liečbu PAX aj keď sú už hospitalizovaní z iných dôvodov. Nakoľko sa väčšina dát ohľadom účinnosti PAX zbiera pre nehospitalizovaných pacientov, nie je možné odhadnúť ako sa mení účinnosť pre túto podskupinu. Nezahrnutie týchto pacientov však považujeme skôr za pozitívne riziko, nakoľko pacienti hospitalizovaní kvôli komorbidite budú mať vyššie riziko úmrtia a ak nie je pre týchto pacientov významne ovplyvnená účinnosť PAX na zníženie úmrtí, ich nezahrnutie je konzervatívne.

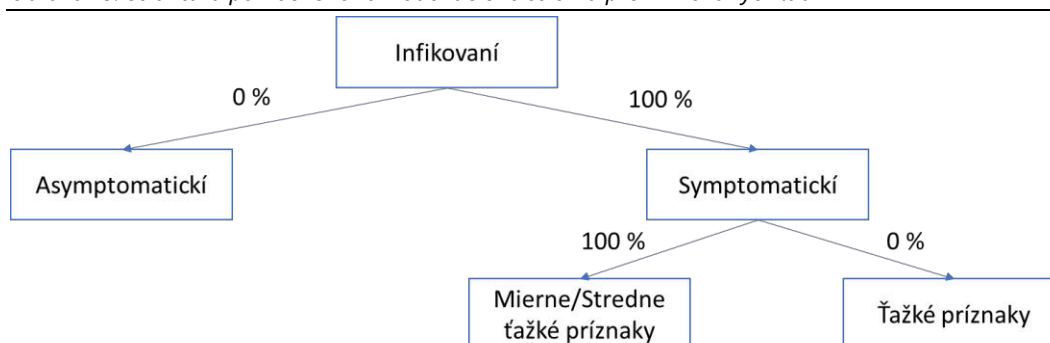
5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

1) *Krátkodobý model*

Pomocný rozhodovací strom pre náklady u infikovaných pacientov

Pomocný rozhodovací strom delí infikovaných pacientov na asymptomatických a symptomatických. Symptomatických pacientov ďalej rozdeľuje na pacientov s miernymi príznakmi a pacientov so závažnými príznakmi. Podľa nastavení DR do modelu vstupujú len symptomatickí pacienti s miernymi príznakmi. Rozdelenie pacientov ďalej určuje hodnotu nákladov pre každého infikovaného pacienta vstupujúceho do hlavného rozhodovacieho stromu. Štruktúru tohto pomocného rozhodovacieho stromu uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Štruktúra pomocného rozhodovacieho stromu pre infikovaných ľudí



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

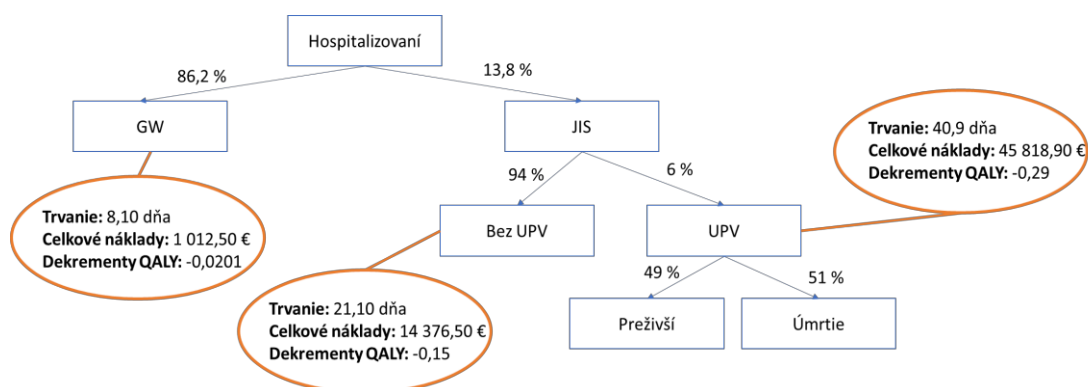
Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predpoklad, že asymptomatickí pacienti nebudú liečení, nakoľko takýto postup nie je v súlade s SPC lieku. Tento fakt navrhujeme zohľadniť v indikačnom obmedzení. Rovnako neočakávame, že bude veľa prípadov, pri ktorých asymptomatický pacient podstúpi testovanie na COVID-19 a vyjde mu pozitívny test.
- **Akceptujeme** nastavenie podielu pacientov s ťažkými príznakmi na 0 %. Dôsledkom tohto nastavenia sa nezapočítavajú dodatočné náklady na vyšetrenia pre infikovaných pacientov s ťažkými príznakmi nad rámec nákladov pre pacientov so stredne ťažkými. Nakoľko nemocnice nie sú nateraz preťažené, je väčšia pravdepodobnosť, že pacient s ťažkými príznakmi bude hospitalizovaný. Preto predpokladáme, že náklady na ťažký priebeh sú už zohľadnené v rámci nákladov na hospitalizáciu.

Pomocný rozhodovací strom pre náklady a prínosy u hospitalizovaných pacientov

Hospitalizovaní pacienti sú pomocou tohto rozhodovacieho stromu rozdelení na bežné nemocničné oddelenie (GW, z angl. General ward) a jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS). Pacienti na JIS sú ďalej rozdelení na pacientov potrebných umelú pľúcnu ventiláciu (UPV) a pacientov bez potreby UPV. Podiely pacientov v rôznych stavoch sú získané z dotazníka IQVIA [52]. V texte ďalej používame výrazy ako pravdepodobnosť úmrtia, alebo pravdepodobnosť hospitalizácie, avšak tieto pravdepodobnosti vychádzajú práve z podielov uvedených v dotazníku IQVIA. Každému pacientovi sú na základe tohto rozhodovacieho stromu v krátkodobom modeli zarátané náklady za hospitalizáciu a dekrementy QALY, v závislosti od trvania hospitalizácie na konkrétnom oddelení (GW, JIS bez UPV a JIS s potrebou UPV). Štruktúru tohto rozhodovacieho stromu uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Štruktúra pomocného rozhodovacieho stromu pre hospitalizovaných pacientov



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**. Presné rozdelenie pacientov na GW, JIS s UPV a JIS bez UPV pochádza z dotazníka rôznych lekárskeho centier spoločnosťou IQVIA, ktorý opisujeme vyššie v časti 5.2.2. Pri žiadosti o súčinnosť č. 1 sme si od DR vyžiadali hodnotu neistoty daných odhadov. DR dodal štandardnú odchýlku pre dané hodnoty, ktorá pre väčšinou hodnôt bola vyššia ako 50 % stredovej hodnoty čo považujeme za vysokú odchýlku a hodnoty považujeme za vysoko neisté, avšak ich vplyv na ICUR nie je výrazný.

Hlavný rozhodovací strom (1. rok modelovania)

Hlavný rozhodovací strom má dĺžku cyklu jeden deň a časový horizont jeden rok a je rozdelený na časovo nerozlišenú a časovo rozlišenú časť²⁸. Časovo nerozlišená časť zbiera celkové náklady a dekrementy QALY u pacientov vstupujúcich do modelu do stavov. Výslednú hodnotu nákladov a dekrementov QALY neovplyvňuje, v ktorom cykle pacient vstúpi do modelu. Časovo rozlišená časť sa skladá z krivky prežívania, do ktorej vstupuje hodnota všeobecnej mortality a úmrtí na COVID-19 a generujú sa v nej QALY.

V časovo nerozlišenej časti pacienti každý cyklus (deň) rovnomerne vstupujú do modelu a sú rozdelení do stavov – hospitalizácia a nehospitalizovaní pacienti. Oddelene sa v modeli zarátava počet pacientov s post akútnym covidovým syndrómom (PACS) a symptomatické dni pre nehospitalizovaných pacientov. Pacientovi vstupujúcemu do modelu bez hospitalizácie sú započítané symptomatické dni podľa priemerného trvania symptómov COVID-19 (10,5 dní pre nevakcinovaných a 7 dní pre vakcinovaných pacientov bez PAX). Tieto údaje sa využívajú pre modelovanie dekrementov QALY pre nehospitalizovaných pacientov a dekrementu spojeného s PACS. Zdroje pre pravdepodobnosti vstupu pacientov do konkrétnych stavov sú z prieskumu od spoločnosti IQVIA [52].

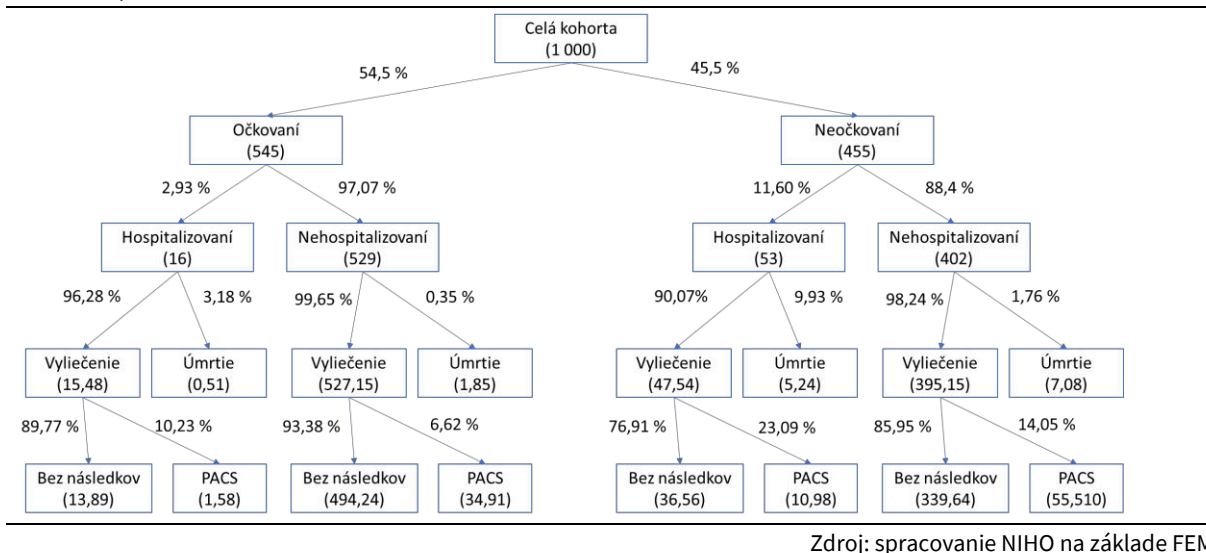
Časovo rozlišená časť modelu začína s počtom živých infikovaných pacientov podľa veľkosti kohorty (1 000) a každý deň sa z tohto počtu odčíta počet úmrtí z dôvodu COVID-19 (aj u hospitalizovaných aj nehospitalizovaných pacientov). Zároveň sa každý deň zníži počet pacientov z dôvodu úmrtnosti všeobecnej populácie vynásobením hodnotou $1 - \mu$ ($\mu = 1 / (\text{■} * \text{počet dní v roku})$), čím DR modeluje časovo rozlišenú krivku prežívania všeobecnej populácie upravenú o modelované úmrtia na COVID-19. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uvádza, že μ je parameter očakávanej dĺžky života v rokoch z údajov o britskej úmrtnosti z polovice roku 2020. DR tiež uviedol ako možnosť použiť hodnotu 74,6 roka zo Slovenských hodnôt, pričom udáva, že zmena by mala marginálny vplyv na ICUR.

Pravdepodobnosti vstupu do stavov sú rôzne pre vakcinovaných a nevakcinovaných pacientov. DR uvádza, že podiel vakcinovaných pacientov vo veku 60+ je 69,4 % (počet vakcinovaných pacientov [53] / celková populácia obyvateľov Slovenska vo veku 60+ [54]). DR uvádza, že účinnosť vakcíny je 47,3 % [55]. To znamená, že pre 52,7 % nebude vakcína chrániť pacienta pred infekciou a pacient bude aj tak infikovaný na COVID-19. V modeli je následne prepočítaný počet infikovaných zaočkovaných pacientov na 54,5 %. Podiely pacientov v jednotlivých stavoch spolu

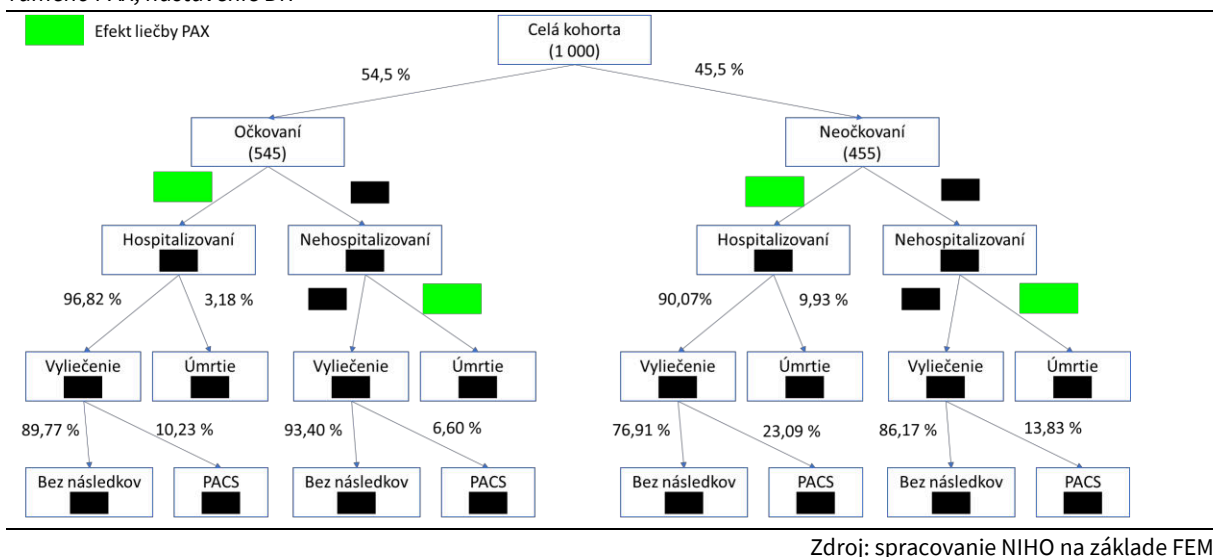
²⁸ Toto rozdelenie spravil NIHO s cieľom uľahčiť pochopenie komplikovanej štruktúry modelu.

s absolútnym počtom pacientov pri kohorte o veľkosti 1 000 pacientov uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 6, Obrázok 5). Vo výsledných počtoch pacientov nie je zarátaná všeobecná mortalita pomocou μ , pri úmrtiach ide iba o úmrtia zapríčinené ochorením COVID-19. Zároveň zelenou farbou na obrázku nižšie (Obrázok 6) vyznačujeme pravdepodobnosti, na ktoré je aplikovaný efekt liečby v ramene PAX.

Obrázok 5: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno ST, nastavenie DR



Obrázok 6: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno PAX, nastavenie DR



Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** postupný vstup pacientov do modelu. Meníme modelovanie, aby v časti modelu, kde vstupujú pacienti postupne, vstupovala celá kohorta (1 000 pacientov) do modelu v rozmedzí 70 dní. Nevýhody tohto nastavenia DR sme čiastočne diskutovali už v časti 5.2.1.
 - DR v tejto časti modeluje postupný vstup pacientov. DR týmto pádom uplatňuje rovnaký počet úmrtí každý deň počas celého roka, čo znamená, že rovnaká časť pacientov podľahne ochoreniu COVID-19 prvý deň, ako aj posledný deň v roku. V rámci krivky prežívania to znamená, že pacienti majú rovnakú pravdepodobnosť, že zomrú na COVID-19 iba jeden deň od zistenia positivity, ako

že zomrú rok od zistenia positivity. Týmto spôsobom DR nadhodnocuje získané QALY v oboch ramenách.

- Nastavujeme postupné vstupovanie pacientov do modelu prvých 70 dní, nakoľko neočakávame, že by významný počet infikovaných pacientov zomrel na ochorenie COVID-19 po tomto čase. Toto nastavenie tak modeluje situáciu, pri ktorej začíname s kohortou 1 000 pozitívnych pacientov 1. deň a úmrtia na COVID-19 nastávajú postupne v rozmedzí 70 dní od positivity. Sledovanie úmrtí pacientov na COVID-19 počas 70 dní je v súlade s hodnotením NICE [56 str. 578], kde v hospitalizácii boli sledovaní pacienti iba do 70. dňa. Z dôvodu nedostatku dát ponechávame rovnaký počet úmrtí na COVID-19 v celom období medzi 1. a 70. dňom. Zmena znižuje ICUR o 0,5-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** odhadovaný podiel zaočkovaných pacientov.
- **Akceptujeme** východiskové pravdepodobnosti hospitalizácie pacientov a pravdepodobnosti úmrtia pre hospitalizovaných pacientov vychádzajúce z dotazníka IQVIA, avšak považujeme ich za jeden z najvýraznejších faktorov neistoty v modeli spolu s neistotou odhadu účinnosti lieku PAX.
 - Verejne dostupné dáta o hospitalizáciách a infekciách z NCZI spolu s dátami o úmrtiach zo štatistického úradu SR neumožňujú vypočítať presné údaje pre tieto nastavenia (napr. stratifikácia podľa vakcinačného statusu, špecifikácia cieľovej populácie, očistenie o užívanie antivirov, reportovanie dôvodu hospitalizácie a úmrtia). Na základe týchto dát bola pravdepodobnosť úmrtia a hospitalizácie pre 55 a viac ročných (v rámci zjednodušenia zvolené ako podobná skupina pre pacientov indikovaných na PAX) vyššia ako pravdepodobnosť použitá DR. Vypočítané pravdepodobnosti sú veľmi nestabilné v závislosti od výberu obdobia sledovaných dát.
 - Počas hodnotenia sme konzultovali s analytickými útvarmi MZ SR prístupnosť neverejných individualizovaných dát z tzv. účtu poistenca a možnosť vykonania potrebných analýz. Z dôvodu nedostatočného reportovania COVID-19 a nemožnosti priameho prepojenia rôznych databáz sme o vykonanie analýz s týmito dátami nepožiadali.
 - Počas hodnotenia sme od CKS DRG²⁹ po vyžiadaní získali spracované dáta, ktoré nám umožnili nahrubo odhadnúť pravdepodobnosť úmrtia na COVID-19 pre hospitalizovaných pacientov. Táto hodnota bola vyššia ako hodnota použitá DR pre vakcinovaných aj nevakcinovaných pacientov. Z dôvodu neistoty reportovania a nemožnosti hlbších analýz (rovnaké ako uvedené v prvom bode + problematická definícia positivity) sme však túto hodnotu nepoužili ako NIHO nastavenie.
 - Nakoľko nemáme prístup k iným spoľahlivým zdrojom dát, ponechávame odhady DR z dotazníka vykonaného spoločnosťou IQVIA. Ako sme uviedli vyššie, tieto hodnoty mali vysokú štandardnú odchýlku (Tabuľka 15) a teda ich tiež považujeme za vysoko neisté. Na základe informácií v predchádzajúcich bodoch sa zároveň tieto hodnoty javia ako konzervatívne. Nastavenie východiskových pravdepodobností aj pri malých zmenách významným podielom ovplyvňuje výsledný ICUR a potrebnú zľavu. Napríklad pri použití najnižších hodnôt miery hospitalizácie uvedených v dotazníku IQVIA (1,9 % a 7,7 % pre vakcinovaných, resp. nevakcinovaných pacientov) by sa zvýšil ICUR o 1,6-tisíc eur / QALY. Toto nastavenie by bolo citlivejšie pri zapracovaní všetkých ostatných zmien v NIHO nastavení, kde by zvyšoval ICUR o ■■■-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** hodnotu μ . DR používa očakávanú dĺžku prežívania v rokoch na aplikovanie všeobecnej mortality. Táto hodnota je však priemerná pre všetky vekové kategórie a nezohľadňuje väčšiu presnosť údajov z úmrtnostných tabuliek. Pre 72-ročnú populáciu je lepšie, aby táto hodnota bola 0,0088 %, čo lepšie odzrkadľuje hodnotu všeobecnej mortality pre túto populáciu. Túto hodnotu sme získali prepočtom ročnej pravdepodobnosti úmrtia z úmrtnostných tabuliek na pravdepodobnosť úmrtia za deň. Zmena zvyšuje ICUR o 0,1-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** pravdepodobnosť úmrtia na COVID-19 pre nehospitalizovaných pacientov. Meníme ho na 0 % pre vakcinovaných aj nevakcinovaných pacientov. Očakávame, že väčšina pacientov, ktorí zomrú na ochorenie COVID-19 sa stihnú dostať do nemocnice a preto neočakávame významný podiel úmrtí u nehospitalizovaných pacientov nad rámec všeobecnej mortality, ktorá je už zarátaná použitím μ . Hodnoty použité DR by viedli k tomu, že 3 – 4x viac pozitívne testovaných pacientov by zomrelo mimo hospitalizácie, ako na hospitalizácii (pre vakcinovaných pacientov), čo považujeme za nepravdepodobné. Pri nastavení pravdepodobnosti úmrtia na 0 % stále nemusí ísť o konzervatívne nastavenie, nakoľko v modeli nie je dôležité, či úmrtia nastali u hospitalizovaných, alebo nehospitalizovaných pacientov. Zmena zvyšuje ICUR o 8,3-tisíc eur / QALY.

²⁹ CKS DRG – centrum pre klasifikačný systém DRG

Tabuľka 15: Pravdepodobnosť hospitalizácie, alebo úmrtia na hospitalizácii spolu so smerodajnou odchýlkou

Pravdepodobnosť	Stav vakcinácie	Priemerná hodnota rizika	Smerodajná odchýlka
Pravdepodobnosť hospitalizácie	Nevakcinovaní	11,6 %	
	Vakcinovaní	2,93 %	
Pravdepodobnosť úmrtia na hospitalizácii	Nevakcinovaní	9,93 %	
	Vakcinovaní	3,18 %	

Zdroj: NIHO na základe FER a odpovede na výzvu na opravu č. 1

Modelovanie účinnosti liečiva

V modeli sa účinnosť liečiva PAX prejavuje v:

- znížení pravdepodobnosti hospitalizácie,
- znížení pravdepodobnosti úmrtia u nehospitalizovaných pacientov (úmrtia počas hospitalizácie ovplyvnené inak ako redukciou hospitalizácii nie sú) a
- znížení trvania symptomatických dní pre nehospitalizovaných pacientov.

Po odpovedi na výzvu na opravu DR dodal dva alternatívne scenáre, v ktorých menil mieru zníženia počtu hospitalizácií a zníženia počtu úmrtí. Mieru účinnosti a jej zdroje uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 16).

Tabuľka 16: Veľkosť účinku PAX použitá v modeli a v alternatívnych scenároch spolu s nastavením NIHO

Parameter	EPIC-HR základný scenár DR	Li, 2023 alternatívny scenár DR 1	Nastavenie NIHO
Zníženie pravdepodobnosti hospitalizácie		47 %	47 % (Použitie z Li, 2023)
Zníženie pravdepodobnosti úmrtia		47 % - aplikované len pre nehospitalizovaných pacientov (odhadovaná rovnaká účinnosť ako pre zníženie pravdepodobnosti hospitalizácie)	25 % aplikované len pre hospitalizovaných pacientov (potrebná hodnota v modeli, aby celkové zníženie pravdepodobnosti úmrtia sedelo na odhadovanú hodnotu v NIHO nastavení – 60 %, podľa údajov z Li, 2023, Tabuľka 11)
Zníženie počtu symptomatických dní		Ponechané z EPIC-HR	1,7 dňa pre nevakcinovaných pacientov 1,1 dňa pre vakcinovaných pacientov

Zdroj: NIHO na základe FER a odpovede na výzvu na opravu č. 1

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

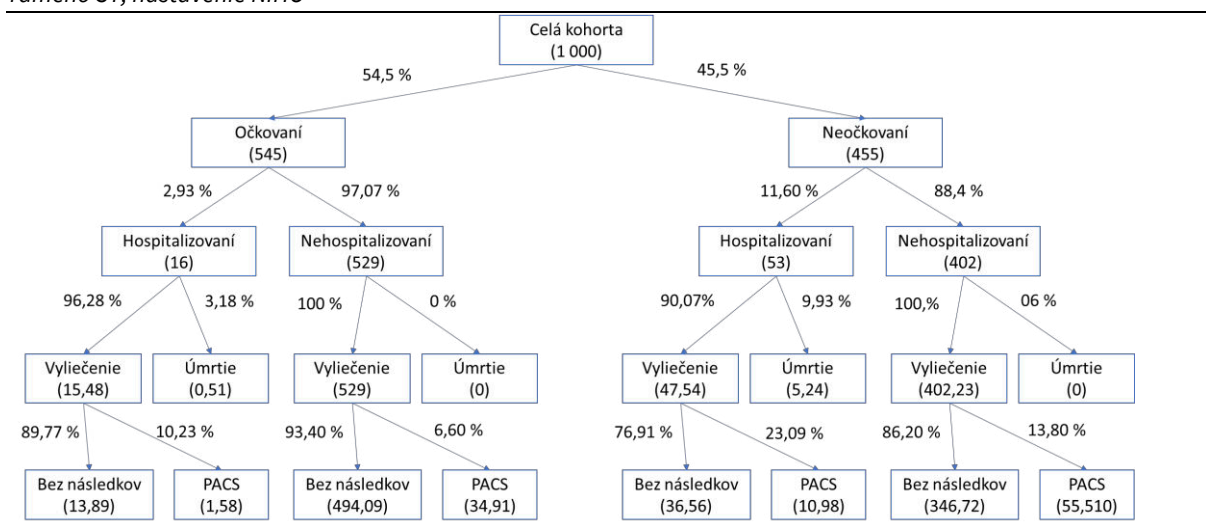
Nastavenia **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie zníženia pravdepodobnosti úmrtia liečbou PAX len pre nehospitalizovaných pacientov. Meníme nastavenie, aby sa efekt zníženia prejavoval len pre hospitalizovaných pacientov. Nakoľko očakávame, že väčšina úmrtí na COVID-19 nastane počas hospitalizácie, efekt PAX sa bude prejavovať práve u týchto pacientov (v nastavení NIHO by sa nemala ako účinnosť PAX pre nehospitalizovaných pacientov prejavovať, nakoľko meníme východiskovú pravdepodobnosť úmrtia na COVID-19 pre týchto pacientov na 0 %). Modelovanie úmrtí na COVID-19 iba u hospitalizovaných pacientov je v súlade s modelovaním v NICE [56, str. 582] a HAS [50, str. 20]. Táto zmena bez zmeny zdroja účinnosti na Li, 2023 zvyšuje ICUR o 8,6-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** použitie hodnoty zníženia pravdepodobnosti hospitalizácie v modeli, v súlade s diskusiou v časti 5.2.3 pre odhad veľkosti efektu PAX preferujeme hodnoty z Li, 2023. **Akceptujeme** hodnotu tohto parametra, ktorú DR používa v alternatívnom scenári č. 1, kde používa hodnotu pre celú skupinu pacientov z Li, 2023. Li, 2023 zároveň udáva túto hodnotu aj pre podskupinu pacientov s plným zaočkovaním (v celej skupine boli zaradení aj pacienti iba s jednou dávkou vakcíny). Zatiaľ čo hodnota pre plne zaočkovaných pacientov vykazuje menšiu heterogenitu, z biologického hľadiska usudzujeme, že je to práve efekt neúplného očkovania. Významná časť populácie nie je na Slovensku zaočkovaná, preto

preferujeme použitie hodnoty pre celú skupinu pacientov, nakoľko uvažujeme, že použitá hodnota v sebe bude zahŕňať aj tento aspekt.

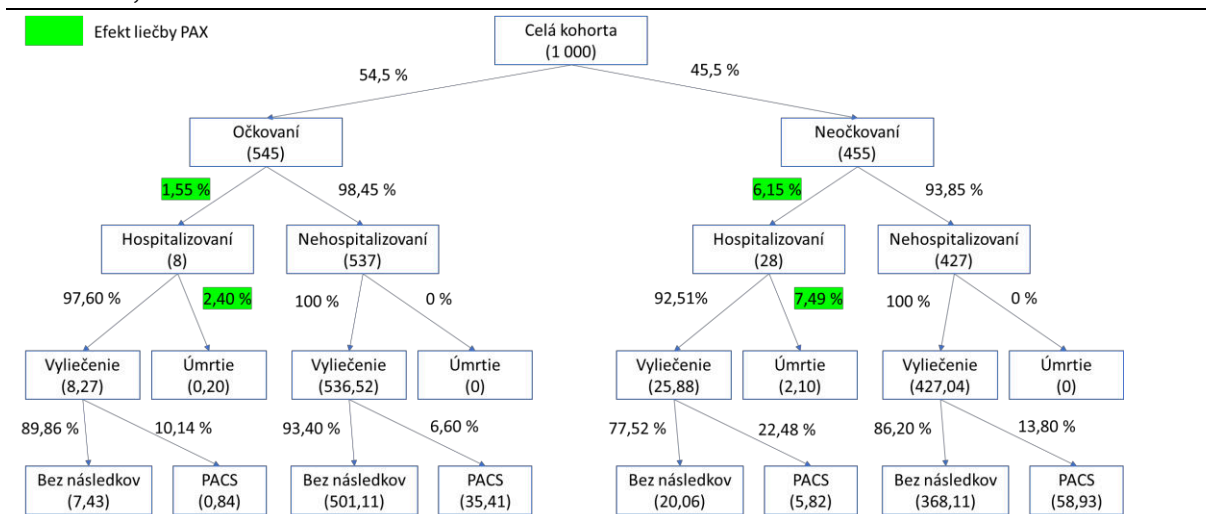
- **Neakceptujeme** hodnotu zníženia pravdepodobnosti úmrtia v modeli, v súlade s diskusiou v časti 5.2.3 pre odhad veľkosti efektu PAX preferujeme hodnotu z Li, 2023. Zároveň **neakceptujeme** predpoklad DR, že zníženie pravdepodobnosti úmrtia je rovnaké ako zníženie pravdepodobnosti hospitalizácie (predpoklad DR v základnom scenári a alternatívnom scenári č.1). Zníženie pravdepodobnosti úmrtia bolo samostatne sledované v meta-analýze Li, 2023. Táto hodnota je však dostupná iba pre plne zaočkovaných pacientov, čo vnáša neistotu do výsledku. Táto neistota môže byť vyvážená vyššou prirodzenou imunitou, ktorú veľká časť populácie získala po pozitívite. Oproti nastaveniu DR robíme ešte ďalšie dve zmeny, ktoré vplývajú na výsledný počet úmrtí v modeli v ramene PAX:
 - Ako uvádzame vyššie, zmenili sme miesto efektu liečby PAX na znižovanie pravdepodobnosti úmrtia z nehospitalizovaných pacientov na hospitalizovaných.
 - DR v základnom nastavení iba odhadoval zníženie pravdepodobnosti úmrtia. Celkové úmrtia sú však znížené aj zníženým počtom hospitalizácií, kvôli nižšej pravdepodobnosti hospitalizácie. Prepočítali sme preto potrebné zníženie pravdepodobnosti úmrtia pre hospitalizovaných pacientov aby celkové zníženie počtu úmrtí sedelo na hodnotu uvedenú v Li, 2023 (60%). Zapracovanie všetkých týchto zmien zvyšuje ICUR o 15,4-tisíc eur / QALY. Schémy s pravdepodobnosťami a počtom pacientov v rôznych stavoch v nastavení NIHO pre obe ramená uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 7, Obrázok 8).
- **Neakceptujeme** spôsob zníženia symptomatických dní. Meníme nastavenie aby sa neaplikovalo absolútne zníženie symptomatických dní, ale percentuálne. Pri znížení z ■ na ■ dní (podľa mediánovej hodnoty trvalého vyliečenia príznakov pre mITT1, Tabuľka 10) aplikujeme zníženie o ■ % nakoľko DR v modeli nepoužíva počet symptomatických dní zo štúdie, ale z externých zdrojov. Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR o 1,8-tisíc eur / QALY.

Obrázok 7: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno ST, nastavenie NIHO



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Obrázok 8: Štruktúra časovo rozlíšeného rozhodovacieho stromu – súčet celkového počtu pacientov na konci roka – rameno PAX, nastavenie NIHO



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

2) Dlhodobý model

Dlhodobý Markov model je modelovaný iba s dvoma stavmi – živí a mŕtvi. Prvý rok modelu predstavuje krátkodobý model, opísaný vyššie. Preživší pacienti následne aj s nákladmi za 1. rok vstupujú do dlhodobého modelu. Každý rok sa v modeli odčítava z percenta preživších percento úmrtí pacientov podľa slovenských úmrtnostných tabuliek z roku 2021. Pacienti, ktorí potrebovali UPV majú na ďalšie 4 roky (do 5. roku v dlhodobom modeli) zvýšené riziko úmrtia podľa $SMR = 1,33$ [57]. Rovnako sú v modeli pacientom každý rok zarátané disutility pre pacientov po UPV a náklady za základnú zdravotnú starostlivosť. Disutility sú bližšie diskutované v časti 5.2.5.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme** použitie úmrtnostných tabuliek z roku 2021. V týchto tabuľkách sú vo vysokej miere zahrnuté úmrtia na ochorenie COVID-19, čo vedie k dvojitému zarátaniu úmrtí na COVID-19 v modeli. Preferujeme použiť novšie zdroje dát úmrtnosti z roku 2022, kde je vplyv ochorenia COVID-19 menší. Nepoužívame úmrtnostné tabuľky upravené pre pacientov s komorbiditami, ktorí môžu mať vyššiu mortalitu ako bežná populácia, čo zvyšuje neistotu výsledku. Nakoľko sa však v modeli používa počiatočný vek 72 rokov, hodnoty pravdepodobnosti úmrtia pre starších pacientov môžu stále dobre odzrkadľovať zvýšenú mortalitu pre vysokorizikovejšiu mladšiu populáciu. Zmena zdroja dát znižuje ICUR o 0,9-tisíc eur / QALY.
- Neakceptujeme** spôsob zapracovania úmrtnostných tabuliek a SMR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:
 - Spôsob odčítavania percenta pacientov z preživších podľa úmrtnostných tabuliek, ktorý používa DR, môže viesť ku zápornému počtu pacientov a nemá matematický základ. Preferujeme modelovanie cez prenášobenie zvyšného počtu pacientov násobkom $(1 - \text{pravdepodobnosť úmrtia})$, čo je podiel preživších z roku x na rok y podľa úmrtnostných tabuliek.
 - Rovnako DR nesprávne zapracoval SMR. DR používa dve krivky prežívania vypočítané zo všeobecnej mortality a zo všeobecnej mortality upravenej o 1,33. Po 5. roku DR mení, ktorá krivka sa používa, čo vedie k nárastu preživších medzi 5. a 6. rokom. Klinicky plauzibilnejšie je pre 6. rok aplikovať pravdepodobnosť úmrtia z úmrtnostných tabuliek na podiel preživších z predchádzajúceho cyklu. Zmena modelovania úmrtnostných tabuliek a SMR znižuje ICUR o 1,5-tisíc eur / QALY.
- Akceptujeme** zvýšené riziko úmrtia pre pacientov po UPV. Samotná hodnota tohto nastavenia je neistá, ale nakoľko nie je veľký podiel pacientov na UPV, jej zmena by mala zanedbateľný dopad na ICUR.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR modeluje prínosy pomocou všeobecnej kvality života, získanej z britskej populácie (0,857), ktorú v rôznych stavoch znižuje o dekrement QALY za daný stav. V krátkodobom modeli sa započítavajú dekrementy za hospitalizáciu, symptomatické dni u nehospitalizovaných pacientov a PACS. V dlhodobom modeli sa započítava disutilita u pacientov, ktorí počas hospitalizácie potrebovali UPV.

Veľkosť dekrementu za hospitalizáciu sa získava z rozhodovacieho stromu ako vážený priemer podľa počtu pacientov v jednotlivom type hospitalizácií. Túto hodnotu (-0,039) DR aplikuje ako priame zníženie QALY pre každého hospitalizovaného pacienta.

DR tiež aplikuje dekrement QALY za symptomatické dni prepočítané na jeden symptomatický deň (-0,008 na deň). DR používa rôzne hodnoty pre nehospitalizovaných pacientov s PACS, hospitalizovaných pacientov s PACS na bežnom oddelení a hospitalizovaných pacientov s PACS na JIS. Z týchto hodnôt následne váženým priemerom podľa počtu pacientov v stavoch vypočítava priemernú hodnotu dekrementu QALY za PACS (-0,036, Tabuľka 18). V dlhodobom modeli majú prežijší pacienti, ktorí potrebovali UPV, aplikovanú disutilitu na 1. rok vo výške -0,13 a na 2. až 4. rok vo výške -0,04.

Hodnoty dekrementov a ich zdroje uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). V tabuľke uvádzame hodnoty dekrementu QALY a zároveň podľa dĺžky trvania prepočítavame disutilitu daného stavu t. j. pokles kvality života v danom stave. Vynásobením disutility trvaním stavu v rokoch získame dekrement QALY za stav. Napríklad pri trvaní symptomatickej infekcie jeden rok by dekrement QALY pri uvedenej disutilite -2,922 bol -2,922 QALY. Pri trvaní symptomatickej infekcie 7 dní je dekrement QALY -0,056 QALY.

DR nepoužíva hodnoty kvality života namerané zo štúdie EPIC-HR. Pre hodnoty dekrementov QALY pre rôzne stavy DR používa rôzne zdroje.

Tabuľka 17: Prehľad kvality života, dekrementov QALY a disutilít – Nastavenie DR

Parameter	Hodnota dekrementu QALY	Trvanie udalosti	Disutilita*	Zdroj dekrementu
Kvalita života - priemerná populácia	0,857			(58)
Kvalita života pre nehospitalizovaných pacientov				
Dekrement, symptomatická infekcia - aplikuje sa na každý deň so symptómami	-0,008	1 deň	-2,922	(59)
Dekrement a trvanie symptomatických dní - vakcinovaní	-0,056	7 dní	-2,922	(60 - zdroj pre trvanie udalosti)
Dekrement a trvanie symptomatických dní - nevakinovaní	-0,084	10,5 dní	-2,922	(Prepočítané podľa zdroja z predchádzajúceho riadku použitím HR = 1,5)
Kvalita života pre hospitalizovaných pacientov**				
Dekrement, hospitalizácia GW	-0,020	8,1 dňa	-0,902	(61)
Dekrement, hospitalizácia JIS bez UPV	-0,150	21,1 dňa (8,1 dňa na GW a 13 na JIS)	-3,653	(59)
Dekrement, hospitalizácia JIS s UPV	-0,290	40,9 dňa (8,1 dňa na GW, 13 dní na JIS a 19,8 dňa na UPV)	-2,952	(59)
Kvalita života pre pacientov s PACS***				
Dekrement, PACS, nehospitalizovaný	-0,034	-	-	(59)
Dekrement, PACS, hospitalizovaný na GW	-0,061	-	-	(62)
Dekrement, PACS, hospitalizovaný na JIS	-0,155	-	-	(62)
Dekrement, vážený odhad pre PACS	-0,036	-	-	Kalkulácia DR (Tabuľka 18)

*Prepočítaná NIHO podľa trvania a dekrementu QALY uvedeného DR

**Disutilitu uvádzame pre konkrétny stav. Pre výpočet dekrementu QALY pre pacienta na JIS sa napríklad zarátava uvedená disutilita v riadku (-3,653) v trvaní JIS (13 dní) + disutilita z predchádzajúceho riadku (-0,902) v trvaní GW (8,1 dňa).

***Trvanie PACS nie je presne určené a nedá sa prepočítať jeho disutilita

Zdroj: Spracovanie NIHO podľa FER

Tabuľka 18: Vážený odhad dekrementu QALY kvôli PACS – výpočet DR

Pacienti	Podiel	Hospitalizovaní	Celkový počet
Nevakcinovaní	31 %	11,6 %	3,5 %
Vakcinovaní	69 %	2,93 %	2,0 %
Celkový podiel hospitalizovaných pacientov – p _{HOSP}			5,5 %
Podiel pacientov na bežnom oddelení - p _{GW}			86,25 %
Podiel pacientov na JIS - p _{JIS}			13,75 %
Pacienti	Vzťah a výpočet		
Nehospitalizovaní	P _{NEHOSP} * dekrement _{PACS-NEHOSP} = (1 – 5,5 %) * (-0,034)		-0,032
Hospitalizovaní – GW	P _{HOSP} * p _{GW} * dekrement _{PACS-GW} = 5,5 % * 86,3 * (-0,061)		-0,003
Hospitalizovaní – JIS	p _{HOSP} * p _{GW} * dekrement _{PACS-JIS} = 5,5 % * 13,8 % * (-0,155)		-0,001
Spolu:			-0,036

Zdroj: Spracovanie NIHO podľa FER

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Bližšie sa vyjadrujeme v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** hodnotu priemernej kvality života pre všeobecnú populáciu. Preferujeme použitie hodnoty vypočítanej podľa metódy Ara a Brazier [63] upravenej o vek (pre 72 ročných pacientov s rovnakým podielom mužov a žien; kvalita života = 0,771). Hodnota, ktorú používa DR, je priemerná hodnota pre celkovú UK populáciu. Zmena kvality života pre priemernú populáciu vo veku 72 rokov zvyšuje ICUR o 0,8-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** nemodelovanie poklesu kvality života následkami zvyšujúceho sa veku. Je štandardný postup NIHO modelovať tento pokles. Zpracovali sme pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa metódy Ara a Brazier [63]. Zpracovanie tohto nastavenia zvyšuje ICUR o 0,2-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie poklesu QALY pre symptomatickú infekciu u nehospitalizovaných pacientov. Delíme túto hodnotu trvaním symptomatickej infekcie zo štúdie a to v priemere 8,8 dní. DR používa hodnotu -0,008 za každý deň trvania symptómov. Táto hodnota v štúdii je však uvedená ako celkové zníženie QALY za celé trvanie infekcie. Pre získanie poklesu QALY na deň je potrebné podeliť túto hodnotu priemerným trvaním symptómov, t. j. 8,8 dní zo štúdie [64]. Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR o 2,5-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** hodnoty zníženia QALY pre hospitalizovaných pacientov. Upravujeme tieto dekrementy podľa hodnôt disutilít použitých v NICE [56, str. 596].
 - Aby platil dekrement QALY, ktorý uvádza DR, musela by byť hodnota disutility výrazne väčšia ako -1, čo znamená, že kvalita života pacientov by musela byť záporná, čo je veľmi zriedkavý stav pri extrémne zaťažujúcich chorobách a ani pri týchto chorobách nie je celková kvalita života tak výrazne záporná.
 - Nakoľko NICE nemá rovnaké podstaty pre pacientov na hospitalizácii (u nás GW, JIS a UPV), ale používa podrobnejšie rozdelenie, pre časť pacientov na UPV v NICE modeli môže používať inú hodnotu disutility, ako používame v nastavení NIHO. Tieto hodnoty sú však stále klinicky plauzibilnejšie, aj keď je okolo nich stále miera neistoty, nakoľko pochádzajú z rôznych zdrojov.
 - Pre použitie disutilít na výpočet dekrementu QALY je potrebné trvanie jednotlivých typov hospitalizácie. Počas hodnotenia nebolo jasné, či udávané priemerné hodnoty trvania hospitalizácie podľa IQVIA sa vzťahujú na celkové trvanie hospitalizácie (vrátane prípadného pobytu na GW, alebo JIS), alebo na konkrétny čas, ktorý pacient strávi na danom oddelení. DR pri výpočte nákladov sčítava trvanie predchádzajúcich hospitalizácií na iných oddeleniach, teda napríklad pacient na JIS s UPV strávi na GW 8,1 dňa, na JIS 13 dní a na JIS s UPV 19,8, t.j. celkovo je hospitalizovaný 40,9 dňa. Nakoľko úprava nemá významný dopad na ICUR, alebo zľavu, rozhodli sme sa ponechať predpoklad DR. Upravené hodnoty kvality života uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 0,2-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** hodnoty zníženia QALY kvôli PACS. Hodnoty z ktorých sa tento pokles prepočítava však pochádzajú z rôznych zdrojov pre rôzne populácie a teda vnášajú ďalšiu mieru neistoty do výsledku.

Tabuľka 19: Prehľad kvality života, dekrementov QALY a disutilít – Nastavenie NIHO

Parameter	Hodnota dekrementu QALY	Trvanie	Disutilita	Zdroj dekrementu
Kvalita života - priemerná populácia	0,771			(63)
Kvalita života pre nehospitalizovaných pacientov				
Dekrement, symptomatická infekcia – aplikuje sa na každý deň so symptómami	-0,001	1 deň	-0,332	(59)
Dekrement symptomatických dní a trvanie vakcinovaní	-0,006	7 dní	-0,332	(60 - zdroj pre trvanie udalosti)
Dekrement symptomatických dní a trvanie nevakinovaní	-0,010	10,5 dní	-0,332	(Prepočítané podľa zdroja z predchádzajúceho riadku použitím HR = 1,5)
Kvalita života pre hospitalizovaných pacientov*				
Dekrement, hospitalizácia GW	-0,008	8,1 dňa	-0,360	(56)
Dekrement, hospitalizácia JIS bez UPV	-0,029	21,1 dňa (8,1 dňa na GW a 13 na JIS)	-0,580	(56)
Dekrement, hospitalizácia JIS s UPV	-0,070	40,9 dňa (8,1 dňa na GW, 13 dní na JIS a 19,8 dňa na UPV)	-0,771	(56)

*Disutilitu uvádzame pre konkrétny stav. Pre výpočet dekrementu QALY pre pacienta na JIS sa napríklad zarátaava uvedená disutilita v riadku (-0,580) v trvaní JIS bez UPV (13 dní) + disutilita z predchádzajúceho riadku (-0,360) v trvaní GW (8,1 dňa).

Zdroj: Spracovanie NIHO podľa FER

5.2.6. Náklady

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklad za jedno balenie na pacienta vo výške požadovanej úhrady 1 053,08 €. Za liečbu ST DR neuvažuje žiadne náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na hospitalizáciu

DR používa ako zdroj nákladov za hospitalizáciu databázu jednotkových nákladov pre účely kategorizácie pre rok 2022. DR tiež z prieskumu od spoločnosti IQVIA získava trvanie každého typu hospitalizácie. DR rozpočítava náklady za hospitalizáciu na deň, pričom následne tieto náklady opätovne vynásobí rovnakým počtom dní, teda vo výsledku používa úhradu za DRG skupinu bez prepočtu. DR započítava, že pre náročnejší typ hospitalizácie sa budú uhrádzať aj náklady za predošlé typy (pre JIS s UPV sa započítavajú náklady pre DRG skupinu pre JIS s UPV, JIS aj GW; pre JIS sa započítavajú náklady za DRG skupinu pre JIS aj GW; pre GW sa započítavajú náklady iba pre DRG skupinu pre GW). DRG skupiny s ich popismi a výškou úhrady uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Prehľad nákladov za hospitalizáciu

Typ hospitalizácie	DRG kód	Popis	Úhrada	Trvanie	Použitá úhrada na deň
GW	E75C	Iné ochorenia dýchacích orgánov bez veľmi ťažkých CC alebo ťažkostí a symptómy dýchania s komplexnou diagnózou	1 013,32 €	8,1	125 €
JIS	E36Z	Komplexná intenzívna ZS > 522 bodov alebo vysoko nákladné implantáty pri ochoreniach a poruchách dýchacích orgánov	13 358,69 €	13	1 028 €
JIS s UPV	A09D	UPV > 499 a < 1000 hodín bez komplexného OP výkonu, bez polytraumy, bez vrodenej malformácie alebo nádorového ochorenia alebo vek > 2 roky, bez komplikujúcej konštelácie, vek > 15 rokov, s komplexnou intenzívnou ZS 1381 až 2208 bodov	31 435,92 €	19,8	1 588 €

Zdroj: FER

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie databázy jednotkových nákladov pre účely kategorizácie pre rok 2022. Za rok 2023 existuje už aktualizovaná základná sadzba pre DRG systém. Preferujeme použiť túto základnú sadzbu (2 400 €) oproti tej použitej v databáze jednotkových nákladov (1 582 €). Zmena znižuje ICUR o 1,1-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** spôsob započítania nákladov za JIS a JIS s UPV. Nakoľko považujeme hospitalizáciu na GW, JIS, alebo JIS s UPV za jednu hospitalizáciu, pre každý typ hospitalizácie započítavame iba jednu DRG skupinu (nepripočítavame pre JIS aj náklady GW a pre JIS s UPV náklady JIS a GW). Zmena na nesčítavanie DRG skupín zvyšuje ICUR o 0,2-tisíc eur / QALY.

Ostatné náklady

DR započítava náklady pre všetkých pacientov na základe rozhodovacieho stromu pre infikovaných pacientov (61 €). Tieto náklady predstavujú náklady za PCR test (36,57 €), cielené vyšetrenie pacienta (20,00 €) a konzultáciu pomocou elektronickej pošty, alebo telefonicky (4,19 €). Náklady za každého pacienta udávame v tabuľke nižšie (Tabuľka 21).

DR tiež započítava náklady na PACS (811 € za prípad), pri ktorých zarátava náklady na 10 podaní liečiva polyoxidonium získané zo zoznamu kategorizovaných liekov na obdobie 1.6.2023-30.6.2023. DR navyše započítava náklady za rôzne vyšetrenia. Náklady za PACS uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 22).

DR v dlhodobom modeli započítava náklady na stomatologickú prehliadku (raz ročne, 14,07 €) a základnú preventívnu prehliadku (19,97 € raz za 2 roky). Náklady v dlhodobom modeli uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 23).

Tabuľka 21: Prehľad nákladov za PACS

Kód	Názov	Úhrada	Frekvencia / Počet	Celkom
34045	POLYOXIDONIUM 6 mg	76,00 €	10	760,00 €
250a	Odobratie krvi venepunkciou do jednej striekačky alebo do jednej skúmavky vrátane odberovej súpravy, za každú súpravu.	3,45 €	2	6,90 €
299b	Odber a odoslanie biologického materiálu na bakteriologické, sérologické, mykologické, virologické a parazitologické vyšetrenie	3,16 €	2	6,32 €
160R	Komplexné vyšetrenie	19,04 €	2	38,08 €
Spolu:				811 €

Zdroj: FER

Tabuľka 22: Prehľad nákladov na každého pacienta

Kód	Názov	Úhrada	Frekvencia / Počet	Celkom
4744	Detekcia mikrobiálnej nukleovej kyseliny neamplifikačnými alebo amplifikačnými metódami (ako sú hybridizácia alebo PCR, pokiaľ nie sú uvedené u špeciálnych vyšetrení).	36,57 €	1	36,57 €
62a	Cielené vyšetrenie pacienta s respiračným syndrómom pri pandémii COVID-19	20,00 €	1	20,00 €
1b	Konzultácia prostredníctvom elektronickej pošty alebo telefonicky	4,19 €	1	4,19 €
Spolu:				61 €

Zdroj: FER

Tabuľka 23: Prehľad nákladov v dlhodobom modeli

Kód	Názov	Úhrada	Frekvencia / Počet	Celkom
160	Základná preventívna prehliadka. Výkon obsahuje komplexné vyšetrenie v rámci základnej preventívnej prehliadky vrátane prehliadky	19,97 €	0,5	9,99 €
D02	Preventívna stomatologická prehliadka	14,07 €	1	14,07 €
Spolu:				24 €

Zdroj: FER

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** náklady za PACS. Polyxidonium nie je tradičná liečba tohto ochorenia podľa UpToDate [65]. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 uviedol ako zdroj panel odborníkov od spoločnosti IQVIA. Nakoľko nemáme informácie o inej štandardnej liečbe za PAX, ponechávame túto hodnotu. Zmena tejto hodnoty by nemala významný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** náklady na testovanie pacientov. Zatiaľ čo je nepravdepodobné, aby každý pacient mal PCR test (nakoľko potvrdenie výsledku antigénového testu pomocou PCR nie je potrebné v indikačnom obmedzení), hodnota testovania v modeli pridáva rovnaké náklady do oboch ramien a nemení výsledný ICUR.
- **Neakceptujeme** zarátanie nákladov za preventívnu prehliadku a stomatologickú prehliadku. Tieto náklady nastavujeme na 0 eur. Ich započítanie nepovažujeme za metodicky správne, nakoľko tieto náklady nesúvisia s liečbou. Odstránenie týchto nákladov znižuje ICUR zanedbateľne málo.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch ani prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Vplyv nadhodnocovania nákladov a prínosov môže byť pri ročnom cykle použitom v dlhodobom modeli významný. Aplikovali sme korekciu na polovicu cyklu od 2. cyklu v dlhodobom modeli (korekciu sme neaplikovali na 1. cyklus, nakoľko rozdiely medzi cyklami sú nespojité). Aplikácia korekcie na polovicu cyklu zvyšuje ICUR o 0,6-tisíc eur / QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nezapočítava žiadne náklady navyše spojené s odpadom.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. PAX vytvára náklady iba jednorazovo, nakoľko potrebná dávka na celú liečbu je obsiahnutá v jednom balení. Odhadujeme, že väčšina pacientov doberie plnú dávku PAX.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil model, ktorý funguje rýchlo, výsledok vypočítava bez makra. Model má však viacero hárkov, ktoré sa nevyužívajú a rozhodovacie stromy vychádzajú z „dynamického“ modelu, ktorý však nie je v exceli dokončený. Krátkodobý model je tiež zbytočne zložitý a má veľa možností, ktoré sa nevyužívajú, ale sťažujú kontrolu modelu (ako napríklad možnosť používania reportovanej incidencie miesto kohorty 1 000 pacientov, možnosť použitia liečiva ako profylaxie, aplikovanie účinku liečby na viacero iných klinických parametrov atď.).

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný model z odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 2. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. PAX je v základnom scenári nákladovo efektívny voči ST s ICUR ■■■■ eur / QALY.

Tabuľka 24: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	PAX	ST
Roky života (nediskontované)		
QALY		
QALY z 1. roku		
QALY zo zvyšných rokov		
Zníženie kvôli symptomatickým dňom		
Zníženie kvôli hospitalizácii		
Zníženie kvôli PACS		
spolu		
Náklady		
Náklady na testovanie a lekársku prehliadku		
Hospitalizácia		
PACS		
Liečba		
Náklady za bežnú zdravotnú starostlivosť		
spolu		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR		
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota - v eur *		40 377 € / QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

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

- Zmenili sme modelovanie vstupu pacientov do krátkodobého modelu.
- Zmenili sme zdroj účinnosti liečby na Li, 2023. Zároveň v rámci hodnôt z Li, 2023 používame inú hodnotu zníženia pravdepodobnosti úmrtia než DR v alternatívnom scenári.
- Zmenili sme hodnotu μ aby lepšie reflektovala všeobecnú mortalitu pre 72 ročných pacientov.
- Zmenili sme podiel úmrtí na COVID-19 pre nehospitalizovaných pacientov na 0 %.

- Zmenili sme modelovanie zníženia podielu úmrtí účinkom PAX, aby sa neprejavoval pre nehospitalizovaných, ale pre hospitalizovaných pacientov.
- Zmenili sme spôsob zníženia symptomatických dní, aby nešlo o absolútne zníženie, ale percentuálne zníženie.
- Aktualizovali sme úmrtnostné tabuľky na rok 2022.
- Upravili sme spôsob zapracovania úmrtnostných tabuliek.
- Zmenili sme hodnotu kvality života pre všeobecnú populáciu.
- Zapracovali sme pokles kvality života v dôsledku zvyšujúceho sa veku.
- Upravili sme veľkosť dekrementu QALY za jeden deň symptomatickej infekcie.
- Upravili sme použité disutilty pre hospitalizovaných pacientov.
- Aktualizovali sme základnú sadzbu pre DRG systém na rok 2023.
- Zmenili sme započítavanie podľa systému DRG aby sa pre každý typ hospitalizácie zarátavala iba jedna DRG skupina.
- Odstránili sme náklady za preventívnu prehliadku a stomatologickú prehliadku.
- Zapracovali sme korekciu na polovicu cyklu v dlhodobom modeli.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, PAX dosahuje ICUR voči ST na úrovni **42 439 eur / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s ST je 40 377 eur / QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť výška UZP za jedno balenie PAX v indikácii na liečbu dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19 maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 053,08 eur.

Tabuľka 25: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	PAX	ST
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
QALY z 1. roku	■■■	■■■
QALY zo zvyšných rokov	■■■	■■■
Zníženie kvôli symptomatickým dňom	■■■	■■■
Zníženie kvôli hospitalizácii	■■■	■■■
Zníženie kvôli PACS	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Náklady		
Náklady na testovanie a lekársku prehliadku	■■■	■■■
Hospitalizácia	■■■	■■■
PACS	■■■	■■■
Liečba	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Inkrementálne QALY	■■■	■■■
Inkrementálne náklady	■■■	■■■
ICUR		42 439 € / QALY
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota - v eur *		40 377 € / QALY

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

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 26: 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 vzťahuje 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 extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby DR dostatočne adresoval túto neistotu v podmienkach MEA. Existuje veľmi nízka kvalita dôkazu o účinnosti PAX, ktorá je čiastočne mitigovaná konzervatívnejšími predpokladmi v modeli v NIHO nastavení. Z tohto dôvodu vnímame pri súčasnej epidemiologickej situácii mieru neistoty nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti ako vysokú. Avšak v kontexte dynamického vývoja epidemiologickej situácie je účinnosť PAX spojená s extrémnou neistotou, v dôsledku čoho považujeme aj celkovú neistotu za extrémne vysokú. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Hodnoty pravdepodobností hospitalizácie a úmrtia pre hospitalizovaných nie sú presne odhadnuteľné pre slovenský kontext. Rovnako sa tieto hodnoty môžu v čase vyvíjať na základe epidemiologického vývoja vírusu Sars-CoV-2. Pri použití najnižších hodnôt pravdepodobnosti hospitalizácie uvedených v dotazníku IQVIA (1,9 % pre vakcinovaných a 7,7 % pre nevakcinovaných pacientov) by bola potrebná pri zachovaní ostatných NIHO nastavení **■** väčšia zľava než pri použití pôvodných priemerných hodnôt (vyššia zľava o **■** percentuálnych bodov). Vplyv tohto nastavenia považujeme za významný a jeho hodnotu za neistú. Zatiaľ čo odborníci nemajú veľkú zhodu v daných odhadoch, ako je evidentné na veľkosti smerodajnej odchýlky, odhady NIHO na základe verejne dostupných zdrojov a dát dodaných CKS DRG naznačujú, že táto hodnota môže byť aj vyššia. Z daných informácií sa javí, že nastavenie DR môže byť konzervatívne.
- Hodnoty účinnosti použité z Li, 2023 sú konzervatívnejšie ako odhad DR, stále sú však neisté. Z dôvodu nízkej externej validity EPIC-HR sme použili odhady zo zdroja s vyššou externou validitou, ale nižšou internou validitou, čo vnáša výraznú neistotu do výsledku. Z hodnôt nameraných v nedokončenej štúdií z vyššou externou validitou EPIC-SR sa javí, že nastavenie NIHO môže byť aj optimistické. Všetky uvedené hodnoty sú zároveň mimoriadne neisté aj v kontexte vyvíjajúcej sa epidemiologickej situácie. Neistota v účinnosti má významný vplyv na ICUR.
- DR používa hodnoty podielu pacientov na GW, JIS s UPV a JIS bez UPV z dotazníka rôznych lekárskech centier spoločnosťou IQVIA. Pre väčšinu hodnôt bola štandardná odchýlka vyššia ako 50 % stredovej hodnoty čo považujeme za vysokú odchýlku a hodnoty považujeme za veľmi neisté. Vplyv na výsledok však nie je veľký.
- Nie všetky hodnoty dekrementov QALY pre hospitalizácie a symptomatické dni pochádzajú zo zdrojov priamo o COVID-19. Trvanie stavov, ako aj použitá hodnota disutility sú neisté.
- Hodnoty dekrementov QALY pre PACS pochádzajú z rôznych zdrojov pre rôzne populácie a vnášajú mieru neistoty do výsledku.
- Časť pacientov bude mať pozitívny test počas hospitalizácie a dostane podaný PAX priamo na lôžku. Pre týchto pacientov nie sú dôkazy o miere redukcie úmrtí, nakoľko takýto pacienti boli vylúčení zo štúdií. Rovnako nie sú známe pravdepodobnosti úmrtia u takýchto pacientov, alebo údaje o koľkých pacientov sa na Slovensku jedná. Podľa odhadov NIHO zo spotreby lieku PAX môže ísť až o 14,2 % pacientov užívajúcich PAX. Tiež sa táto hodnota môže časom zvyšovať. Nakoľko títo pacienti nie sú vylúčení indikačným obmedzením, tento nedostatok vnáša do odhadu nákladovej efektívnosti vysokú mieru neistoty. Pokiaľ by účinnosť PAX a miera úmrtí ostala rovnaká pre túto podskupinu jej nemodelovanie by

znížilo celkový počet úmrtí v oboch ramenách, čo znevýhodňuje PAX oproti ST. V tomto prípade by toto nastavenie bolo konzervatívne. Toto nastavenie by bolo konzervatívne aj pri rôznych zmenených hodnotách pravdepodobnosti úmrtia a účinnosti PAX pre túto podskupinu, avšak nie pri každej konfigurácii týchto nastavení. Toto nastavenie teda skôr považujeme za konzervatívne a vnáša pozitívnu neistotu.

- Použitie počiatočného veku 72 rokov predstavuje pozitívnu neistotu, nakoľko pacienti s komorbiditami môžu výrazne znižovať priemerný vek. Čím vyšší priemerný vek sa používa v modeli, tým viac úmrtí nastane kvôli všeobecnej mortalite v dlhodobom modeli, čo znižuje inkrementálny dlhodobý prínos PAX. Táto neistota je vyvážená negatívnou neistotu z nezapočítania zvýšenej úmrtnosti u podskupiny pacientov s komorbiditami.

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

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP a zároveň čistý dopad na rozpočet za PAX v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■-mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s extrémne vysokou mierou neistoty, ktorá spočíva najmä v vo vývoji ochorenia COVID-19 a odhade spotreby PAX.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal rovnomerný počet pacientov v jednotlivých rokoch so začiatočným nástupom od 03/2024. DR použil požadovanú výšku úhrady za liečbu PAX (1 053,08 €). Na výpočet čistého dopadu DR zahrnul aj náklady za hospitalizácie, ambulantnú starostlivosť, PACS a bežnú zdravotnú starostlivosť (základná preventívna a stomatologická prehliadka). Výšku použitých nákladov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 27). DR odhaduje počet pacientov vhodných na liečbu PAX (presnejšie počet nových pozitívnych prípadov) na základe nasledujúcich predpokladov:

- DR používa celkovú veľkosť populácie SR a populácie vo veku 18 a viac rokov (dospelá populácia) z dát štatistického úradu aktuálnych k 31/12/2022.
- Na základe štúdie Clark, 2020 [66] DR vypočítal počet dospelých pacientov s vysokým rizikom v Slovenskej populácii.
- Na základe údajov o počte pozitívnych testov akoukoľvek metódou (PCR, Ag) z obdobia 1/4/2022 – 31/3/2023 [67] vypočítal podiel vysokorizikových dospelých pacientov podelením počtu pozitívnych dospelých pacientov s počtom dospelých populácie v SR.
- DR následne tento podiel aplikuje na odhadovaný počet vysokorizikových dospelých pacientov v populácii.
- DR následne zaokrúhľuje počet pacientov nahor. DR neuvažuje žiadny ročný nárast pacientov.

Výpočet vhodných pacientov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 31). DR používa fixný odhad penetrácie na trh a to 29 %. V pôvodnom podaní sa DR bližšie nevyjadruje ku zdroju tohto odhadu. V žiadosti o súčinnosť č. 3 sme si vyžiadali bližšie informácie ku zdroju tohto odhadu. DR v odpovedi uviedol, že ide o odhad vychádzajúci z vývoja reálnej spotreby lieku Paxlovid na trhu. Tento odhad penetrácie na trh bol odvodený od reálnej spotreby lieku Paxlovid za 9 mesiacov (09/2022 – 05/2023) od reálnej dostupnosti lieku na trhu. Odhadovaný počet pacientov liečených PAX uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 29).

Tabuľka 27: Náklady vstupujúce do odhadu dopadu na rozpočet

Obdobie	PAX		ST	
	Náklady za liečbu	Ostatné náklady	Náklady za liečbu	Ostatné náklady
1. rok	1 053,08 €	191,26 €	- €	381,71 €
2. rok	- €	22,60 €	- €	22,31 €
3. rok	- €	21,45 €	- €	21,17 €
4. rok	- €	20,17 €	- €	19,91 €
5. rok	- €	18,76 €	- €	18,52 €

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

Tabuľka 28: Výpočet odhadu pacientov vhodných na liečbu PAX

	Populácia	Počet pacientov za rok / podiel	Zdroj
(a)	Dospelá populácia SR	4 394 805	Štatistický úrad - stav k 31.12.2022
(b)	Podiel vysokorizikových pacientov	46 %	[66]
(c)	Počet dospelých vysokorizikových pacientov (a) * (b)	2 021 610	Výpočet
(d)	Počet infikovaných dospelých pacientov	187 905	[67]
(e)	Podiel infikovaných dospelých pacientov (d) / (a)	4,28 %	Predpoklad
(f)	Počet infikovaných dospelých vysokorizikových pacientov (c) * (e)	86 436	Výpočet

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

Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

Počet začínajúcich pacientov na ST	2024*	2025	2026	2027	2028
Maximálny počet dospelých vysokorizikových pacientov	64 828	86 437	86 437	86 437	86 437
Penetrácia na trh	29 %	29 %	29 %	29 %	29 %
Spolu liečení PAX	18 800	25 067	25 067	25 067	25 067

*Počet pacientov sa ráta od 04/2024

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 sú odvodené v tabuľke nižšie. Z dôvodu lehôt a termínov kategorizácie meníme tento predpoklad aj v DR aj v NIHO nastavení na 04/2024.

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	18 800	25 067	25 067	25 067	25 067
náklady na PAX - hrubý dopad	19 797 904 €	26 397 556 €	26 397 556 €	26 397 556 €	26 397 556 €
Ostatné náklady** za PAX	3 595 777 €	5 219 241 €	5 219 241 €	5 219 241 €	5 219 241 €
Ostatné náklady za ST	7 176 042 €	9 987 652 €	9 987 652 €	9 987 652 €	9 987 652 €
Spolu čistý dopad	16 217 638 €	21 629 145 €	21 629 145 €	21 629 145 €	21 629 145 €

*Náklady a počet pacientov sa rátajú od 04/2024

**Náklady za hospitalizáciu, ambulantnú starostlivosť, PACS a bežnú zdravotnú starostlivosť

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

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	25 067	25 067	25 067
náklady na PAX - hrubý dopad	26 397 293 €	26 397 293 €	26 397 293 €
Ostatné náklady* za PAX	4 900 587 €	4 900 587 €	4 900 587 €
Ostatné náklady za ST	9 672 955 €	9 672 955 €	9 672 955 €
Spolu čistý dopad	21 624 925 €	21 624 925 €	21 624 925 €

*Náklady za hospitalizáciu, ambulantnú starostlivosť, PACS a bežnú zdravotnú starostlivosť

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 odhad počtu pacientov liečených PAX. Preferujeme priame údaje o spotrebe lieku PAX za rok 2022-2023, kedy bol PAX dostupný z verejného obstarávania. Tieto údaje sme vyžiadali od Sekcie krízového riadenia MZ SR (skr. SKR MZ SR). Odhad DR priamo nezohľadňuje prítomnosť možných kontraindikácií na PAX. Toto číslo však môže byť zahrnuté v odhade 29 % penetrácie na trh, ktorú DR používa, aj keď to explicitne neuviedol. Podľa analýzy v ČR pacienti s kontraindikáciami na PAX predstavujú 19,8 % z celkovej populácie a až 53 % pre pacientov vo veku 65 rokov a viac [37]. Nie každá lieková interakcia však vedie k nepodaniu liečby PAX. DR tiež používa na odhad podielu pozitívnych pacientov počet všetkých pozitívnych testov akoukoľvek metódou, kde sa môžu vyskytovať opakované testy na potvrdenie pozitivity. Rovnako obdobie zberu dát za obdobie 01/04/2022 – 31/03/2023 môže významne nadhodnocovať počet pozitívnych pacientov, nakoľko v období 04/2022 ešte prebiehala vlna, ktorá sa v období 04/2023 nezopakovala. V období medzi 19/10/2022 a 18/10/2023 sa na základe údajov SKR MZ SR vyskladnilo 11 586 balení PAX, pričom 10 705 sa vyskladnilo jednorazovo na recept a 881 balení sa vyskladnilo do zásoby nemocníc. Odhadujeme, že reálna spotreba v nemocniciach je asi 54 % (odhad z celkového počtu vyskladnených balení v nemocniciach s ostatkom balení do 09/10/2023 z dát od SKR MZ SR). Za toto obdobie odhadujeme spotrebu približne 31 balení PAX na deň. Po kategorizácii PAX odhadujeme, že preberie časť trhu aj po pacientoch, ktorým je v dnešnej dobe predpisovaný liek Lagevrio a odhadujeme spotrebu 44 balení PAX na deň. Táto spotreba sa môže navýšiť zjednodušením predpisovania a vydávania PAX v lekárňach po jeho kategorizácii, avšak neočakávame významné navýšenie pacientov touto cestou.

Akceptujeme nezarábanie zásob lieku PAX z verejného obstarávania **s výhradami**. Vzhľadom na veľký počet lieku v zásobe uvádzame aj dolný scenár, pri ktorom neuvádzame úhradu VZP pre balenia, ktoré by mohli byť použité zo zásob po verejnom obstarávaní. Vzhľadom na dobu expirácie týchto balení však nemusí byť pravdivý odhad, že sa spotrebujú všetky balenia PAX získané z verejného obstarávania, nakoľko maximálny dátum spotreby je 30/11/2024 pre niektoré šarže a je otáznosť, či sa tento dátum predĺži, alebo nie. V rámci dolného scenára odhadujeme, že tieto zásoby pri terajšej spotrebe vydržia ešte do 24/07/2025. Odhadujeme, že za celý rok 2024 a za časť 2025 sa ešte budú spotrebúvať zásoby PAX. Rovnako odhadujeme, že po kategorizácii PAX sa spotreba Lagevrio presunie na PAX (pri tomto odhade zanedbávame fakt, že časť pacientov na Lagevrio môže byť kontraindikovaná na PAX). Výpočet týchto hodnôt a ich sumarizáciu bližšie uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 32, Tabuľka 33). V roku 2025 odhadujeme spotrebu PAX hradenú z VZP na 7 009 balení. Za ostatné roky odhadujeme spotrebu 16 000 balení za rok. V tomto scenári uvažujeme, že zásoby z verejného obstarávania sa využijú všetky a považujeme ho za dolný scenár. Nakoľko však tieto zásoby môžu exspirovať pred ich možnosťou využitia prezentujeme aj horný scenár, kedy by sa tieto zásoby nestihli využiť vôbec a od 04/2024 by bol PAX plne hradený iba zo ZKL. V tomto prípade predpokladáme rovnakú spotrebu balení PAX každý rok, okrem roku 2024, kedy počítame s proporčne nižšou spotrebou, nakoľko predpokladáme zaradenie PAX až od 04/2024. Odhad nákladov za rok 2024 nezohľadňuje sezónnosť prevalencie ochorenia COVID-19.

Neakceptujeme použitie ostatných nákladov pre výpočet čistého dopadu. Nie je štandardným postupom, aby sa do dopadu na rozpočet započítavali aj náklady za následnú liečbu, hospitalizácie a iné podobné náklady. Nakoľko

ako komparatívnu liečbu berieme štandardnú starostlivosť v nemocniciach alebo žiadnu liečbu, neočakávame, že by kategorizácia PAX nahrádzala iné liečivá platené zo ZKL a počítame že náklady za PAX sú zároveň čistý dopad na rozpočet.

Tabuľka 32: Výpočet odhadu spotreby balení PAX na rok podľa NIHO

(Prepočet) Riadok	Počet	PAX	Lagevrio
1.	Počet všetkých dostupných balení lieku na SR	55 000	46 308
2.	Počet všetkých vyskladnených balení lieku	24 357	42 704
3.	Počet vrátených kusov z lekárni (pacient neprevzal)	39	219
(1.-2.+3.) 4.	Počet dostupných balení lieku na vyskladnenie do 18/10/2023	30 682	3 823
5.	Jednorazový výber na recept za celé obdobie	18 674	-
(2. - 5.) 6.	Odhad vyskladnenia do nemocníc za celé obdobie	5 683	-
7.	Zostatok balení v nemocniciach	2 602	-
(7. / 6.) 8.	Podiel zostatku lieku v nemocniciach	46 %	-
9.	Celkové vyskladnenie v období medzi 19/10/2022 - 18/10/2023	11 586	5 571
10.	Jednorazový výber na recept za obdobie medzi 19/10/2022 - 18/10/2023	10 705	3 901
(9. - 10.) 11.	Odhadované vyskladnenie do nemocníc	881	1 670
(11. * (1 - 8.)) 12.	Odhadovaná spotreba v nemocniciach	478	905
(10. + 12.) 13.	Odhadovaná reálna spotreba v období medzi 19/10/2022 - 18/10/2023	11 183	4 806
(13. / 365) 14.	Odhadovaná spotreba na deň	31	13
(4. / 14.) 15.	Počet dní dokým sa kategorizuje PAX (od 18/10/2023 do 01/04/2024).	165	
(4. + 7. - 14. * 15.) 16.	Počet zostávajúcich balení PAX v momente, v ktorom sa dostane do ZKL.	28 224	-
(14. za PAX a Lagevrio dokopy) 17.	Nová denná spotreba PAX (14. za PAX a Lagevrio dokopy)	44	-
(16. / 17.) 18.	Počet dní dokým sa spotrebujú zásoby PAX (do 01/04/2024)	644	
(17. * 160; počet dní ostávajúcich v roku 2026 od 24/07/2025) 19.	Odhadovaná spotreba PAX za rok 2025	7 009	-
(17. * 365,25) 20.	Odhadovaná spotreba PAX za ostatné roky	16 000	

Zdroj: Údaje o vyskladnení PAX poskytnuté NIHO od sekcie krízového riadenia

Tabuľka 33: Odhadovaná spotreba balení PAX – dolný scenár – využitie zásob PAX z verejného obstarávania

2024*	2025*	2026	2027	2028
-	7 009	16 000	16 000	16 000

*Počítame iba s baleniami hrazenými VZP, nie s baleniami dostupnými z verejného obstarávania

Zdroj: Údaje o vyskladnení PAX dodané NIHO od sekcie krízovej politiky

Tabuľka 34: Odhadovaná spotreba balení PAX – horný scenár – bez zarátania zásob PAX z verejného obstarávania

2024*	2025	2026	2027	2028
12 000	16 000	16 000	16 000	16 000

*Počítame so zavedením PAX do ZKL od 04/2024

Zdroj: Údaje o vyskladnení PAX dodané NIHO od sekcie krízového riadenia

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za PAX v tretí rok vo výške ■ mil. eur čo je zároveň hrubý aj čistý dopad na rozpočet. Odhad je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá spočíva najmä v odhade spotreby PAX a vo vývoji ochorenia COVID-19.

Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky – dolný scenár – využitie zásob PAX z verejného obstarávania

	2024*	2025*	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	-	7 009	16 000	16 000	16 000
náklady na PAX - požadovaná úhrada - hrubý a čistý dopad (1 053,08 €)	- €	7 381 038 €	16 849 280 €	16 849 280 €	16 849 280 €
náklady na PAX - nákladovo-efektívna úhrada - hrubý a čistý dopad (■ €)					

*Počítame iba s baleniami hrazenými VZP, nie s baleniami dostupnými z verejného obstarávania

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

Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia – dolný scenár – využitie zásob PAX z verejného obstarávania

	1 – 12 mesiacov*	13 – 24 mesiacov*	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	1 752	9 257	16 000
náklady na PAX - požadovaná úhrada - hrubý a čistý dopad (1 053,08 €)	1 845 259 €	9 748 098 €	16 849 280 €
náklady na PAX - nákladovo-efektívna úhrada - hrubý a čistý dopad (■ €)			

*Počítame iba s baleniami hrazenými VZP, nie s baleniami dostupnými z verejného obstarávania

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

Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky – horný scenár – bez zarátania zásob PAX z verejného obstarávania

	2024*	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	12 000	16 000	16 000	16 000	16 000
náklady na PAX - požadovaná úhrada - hrubý a čistý dopad (1 053,08 €)	12 636 960 €	16 849 280 €	16 849 280 €	16 849 280 €	16 849 280 €
náklady na PAX - nákladovo-efektívna úhrada - hrubý a čistý dopad (■) (■) €)	■	■	■	■	■

*Počítame so zavedením PAX do ZKL od 04/2024

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

Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia - horný scenár – bez zarátania zásob PAX z verejného obstarávania

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	16 000	16 000	16 000
náklady na PAX - požadovaná úhrada - hrubý a čistý dopad (1 053,08 €)	16 849 280 €	16 849 280 €	16 849 280 €
náklady na PAX - nákladovo-efektívna úhrada - hrubý a čistý dopad (■) (■) €)	■	■	■

*Počítame so zavedením PAX do ZKL od 04/2024

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 preukazujú prínos PAX oproti PLA v počte hospitalizácií kvôli ochoreniu COVID-19, alebo úmrtia akejkoľvek príčiny, čo má dopad na zlepšenie zdravotného stavu samotného pacienta, aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník neuviedol žiadne špecifické výzvy voči profesionálnym hodnotám pri potenciálnej kategorizácii PAX. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania PAX na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie PAX ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

PAX je pre Slovenských pacientov v čase hodnotenia stále bežne dostupný zo zásob z verejného obstarávania. Nezaradenie PAX do ZKL by znamenalo, že časť pacientov sa dostane k liečbe na základe času infikovania sa chorobou a to podľa zotrvania zásob PAX. Ďalším pacientom by však už PAX nebol hradený z verejného zdravotníctva.

7.2. Organizačné aspekty

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

PAX je podávaný orálne samotným pacientom. PAX je tiež v čase hodnotenia slovenským pacientom prístupný zo zásob opatrených verejným obstarávaním. V terajšom období je za distribúciu lieku PAX zodpovedná sekcia krízového riadenia, čo nie je bežná zodpovednosť tohto úradu. Po kategorizácii PAX očakávame zníženie organizačnej záťaže na distribúciu tohto lieku. Pacientovi liek môže byť podaný priamo v nemocnici, alebo vydaný v lekární. Nevieme povedať, či sa zjednoduší vydávanie lieku PAX pre pacienta, alebo lekára a ako by to mohlo ovplyvniť počet pacientov, neočakávame však veľký nárast počtu pacientov kvôli zníženej organizačnej záťaži.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Neexistuje preskripčné obmedzenie na PAX. PAX môžu predpísať všetci lekári, ktorí liečia pacientov s ochorením COVID-19. Očakávame predpisovanie prevažne lekármi prvého kontaktu, priame podávanie lieku v nemocniciach a podobne.

Odborník udáva, že doposiaľ používané kritériá sú dostatočné.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sa nezapojili žiadne pacientske organizácie. Informácie preberáme z hodnotenia NICE, ktoré prebiehalo ešte počas pandemickej situácie. NICE uvádza, že pacienti vďaka liečivám očakávajú návrat k normalite pre pacientov s prítomnými komorbiditami. Komisia NICE súhlasila, že riziko hospitalizácie a smrti môže spolu s ostatnými dlhodobými následkami ochorenia COVID-19 vyústiť v ťažkú fyzickú a psychickú záťaž a že pre populáciu vysokorizikových pacientov existuje nenaplnená potreba [32, str. 10].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

PAX je na základe obsahu aktívnej liečebnej látky – ritonavir kontraindikovaný pre významnú časť vysokorizikovej populácie. Podľa analýzy v ČR ide o 19,8 % z celkovej populácie a až 53 % pre pacientov vo veku 65 rokov a viac [37]. Časť vysokorizikových pacientov užíva liečbu na komorbiditu, ktorá sa nedá zosúladiť s podaním PAX.

Odborník neuviedol ďalšie pacientske skupiny, ktoré by mali zhoršení prístup k liečbam.

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

Hodnotenie NICE uvádza, že patientsky experti vysvetlili, že zvýšené riziko hospitalizácie a smrti viedlo u niektorých pacientov k zmene liečob, životného štýlu a správania počas pandémie COVID-19 kvôli potrebe izolácie [32, str. 10]. Pre vysokorizikových pacientov môže strach z ochorenia COVID-19 vyústiť do pokračujúcej potreby izolácie.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Doktor by mal správne odkomunikovať pacientom, že PAX má za hlavnú úlohu znížiť riziko hospitalizácie a rozvinutia ťažkého ochorenia COVID-19. Zároveň je potrebné pripomenúť pacientom, že ide o nákazlivú chorobu a pre bezpečie okolia je potrebné zachovávať izoláciu počas trvania príznakov aj napriek nasadenej liečbe.

Pacientom so stredne závažnou poruchou obličiek sa znižuje dávkovanie PAX na jednu tabletu nirmatrelviru každých 12 hodín, miesto dvoch. Je potrebné, aby pacienti s touto poruchou boli upozornení na skutočnosť, že každých 12 hodín sa má užiť iba jedna tableta, aj keď denný blister obsahuje dve časti, v ktorej z každej je po dve tablety nirmatrelviru [25].

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liečba PAX je kontraindikovaná u pacientov s precitlivosťou na akúkoľvek z látok nachádzajúcich sa v prípravku, a u pacientov, ktorí sú zároveň liečení látkami, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na enzýme CYP3A4, a ktorých zvýšené koncentrácie sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami. Liečba je ďalej kontraindikovaná pri súčasnom užívaní liečivých prípravkov, ktoré sú silnými induktormi enzýmu CYP3A4 a ktorých súčasné užitie by viedlo k signifikantne redukovanej plazmatickej koncentrácii nirmatrelviru/ritonaviru, čo by mohlo mať za následok stratu virologickej odpovede a možný vznik rezistencie. Zároveň nemožno prípravok PAX nasadiť bezprostredne po vysadení týchto induktorov z dôvodov ich doznievajúceho účinku. Zoznam kontraindikovaných látok uvádzame v časti 4.3.3.

Na určenie adekvátneho načasovania začatia liečby PAX sa má zvážiť multidisciplinárny, pričom je potrebné brať do úvahy oneskorené vymiznutie účinku nedávno vysadeného induktora CYP3A a potrebu začať liečbu PAX do 5 dní od nástupu príznakov.

Užívanie lieku PAX sa vzhľadom k obmedzeným údajom o bezpečnosti neodporúča pri tehotenstve, ťažkej poruche funkcie pečene a obličiek. Dojčenie by malo byť počas liečby prerušené. Vzhľadom k obsahu laktózy ako pomocnej látky v prípravku PAX by nemal byť prípravok užívaný osobami trpiacimi metabolickými poruchami spôsobujúcimi jej intoleranciu.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení 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.

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
Autor:	Mgr. Ivan Piovarči, PhD
Konzultácie a Interná kontrola:	Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinický odborník:	MUDr. Peter Kirschner
--------------------	-----------------------

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

Piovarci I., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivá nirmatrelvir a ritonavir (Paxlovid) na liečbu dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 48; 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; McIntish, K: COVID-19: Clinical features. UpToDate 2022. Dostupné 07/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
- [2] WHO; Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostupné 07/2023 z: <https://covid19.who.int/>
- [3] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.
- [4] UpToDate; McIntish, K: COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate 2022. Dostupné 07/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- [5] UpToDate; Edwards, K M; Orenstein W A: COVID-19: Vaccines. UpToDate 2022. Dostupné 07/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines>
- [6] UpToDate; Caliendo, A M; Hanson, K E: COVID-19: Diagnosis. UpToDate 2022. Dostupné 07/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>
- [7] Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 Sep 1;5(9):e2235424. PMID: 35994285; PMCID: PMC9396366.
- [8] Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12):e2137257. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. PMID: 34905008; PMCID: PMC8672238.
- [9] Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. The Lancet. 2022;399(10335):1618-1624. doi:10.1016/s0140-6736(22)00327-0
- [10] UpToDate; Mikkelsen M E, Abramoff B: COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("LongCOVID"). UpToDate 2022. Dostupné 07/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid>
- [11] Červený, J; Mišík, M; Šufliarsky, K: Hospitalizácie počas pandémie SARS-CoV-2. www.health.gov.sk 2021. Dostupné z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/iza/Covid19_Komentar-k-hospitalizaciám_IZA_210223.pdf
- [12] NCZI: Koronavírus v grafoch. Dostupné 07/2023 z: <https://covid-19.nczisk.sk/sk/>
- [13] Czfiruszová M et al. Štandardný postup pre mikrobiologickú diagnostiku pri suspektnej infekcii vírusom SARS-CoV-2 pre laboratóriá klinickej mikrobiológie 1. Revízia. 2021. Dostupné 15.11.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/SDTP-pre-diagnostiku-pri-COVID-pre-lab-mikrobiologie-1rev.pdf>
- [14] Firment, J. Štandardný preventívny, diagnostický a terapeutický postup pri starostlivosti o kriticky chorých s COVID-19. Aktualizovaná verzia 2.12.2021. Dostupné 07/2023 z: <https://www.standardnepostupy.sk/kriticky-chori-pacienti/>
- [15] ŠÚKL; Vakcíny a lieky proti COVID-19 (prehľad). Dostupné 07/2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpenos-liekov/vakciny/vakciny-proti-covid-19/vakciny-a-lieky-proti-covid-19-prehľad?page_id=5752
- [16] Korona.gov; Informácie k prihlasovaniu sa na očkovanie a k zmenám v registrácii. Dostupné 07/2023 z: <https://korona.gov.sk/informacie-k-prihlasovaniu-sa-na-ockovanie/>
- [17] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k aplikácii dodatočnej tretej dávky mRNA vakcíny. Dostupné 07/2023 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Ockovanie/3-davka/MU-tretia-davka.pdf>
- [18] MZ SR; Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky vo veci kontraindikácie očkovania proti ochoreniu COVID-19. Dostupné 07/2023 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/Usmernenia-covid/OUkontraindikacie.pdf>

- [19] ECDC; COVID-19 Vaccine tracker. Dostupné 07/2023 z: <https://gap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccinetracker.html>
- [20] NICE; COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 29.2. published on 11.07.2023. Dostupné 07/2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
- [21] Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. Eur Respir J. 2021;57(4):2100048. doi:10.1183/13993003.00048-2021
- [22] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe antivirotickým liekom Paxlovid 150 mg + 100 mg pri miernom až stredne ťažkom priebehu ochorenia COVID-19. Dostupné 07/2023 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/tlacove_spravy/covid-19/MU-paxlovid.pdf
- [23] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe antivirotickým liečivom molnupiravir (Lagevrio200mg) pri miernom až stredne ťažkom priebehu ochorenia COVID-19. Dostupné 07/2023 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/VLD-covid/MU-molnupiravir-lagevrio-200mg.pdf>
- [24] MZ SR; Usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe liekom s obsahom účinnej látky remdesivir (Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok). Dostupné 07/2023 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/Usmernenia-covid/MU-remdesivir.pdf>
- [25] EMA; Prehľad o lieku Paxlovid. Dostupné 07/2023 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_sk.pdf
- [26] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Paxlovid; Dostupné 07/2023 z neverejnej časti portálu kategorizácie.
- [27] EMA; Prehľad o lieku Veklury. Dostupné 08/2023 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_sk.pdf
- [28] MZ; Písomná informácia pre používateľa Lagevrio; 2021. Dostupné 08/2023 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/Covid-19/Dokumenty/VLD-covid/Pisomna-informacia-pre-pouzivatela-Lagevrio.pdf>
- [29] Úrad pre verejné obstarávanie; Oznámenie 35459 - DET; Dostupné 08/2023 z: <https://www.uvo.gov.sk/vestnik-a-registre/vestnik/oznamenie/detail/571623>
- [30] EMA; Lagevrio: Withdrawal of the marketing authorisation application <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/lagevrio>
- [31] Úrad pre verejné obstarávanie; Oznámenie 34371 – VBT; Dostupné 08/2023 z: <https://www.uvo.gov.sk/vestnik-a-registre/vestnik/oznamenie/detail/570180>
- [32] NICE; Casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19; 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta878/chapter/1-Recommendations>
- [33] NICE; Nirmatrelvir plus ritonavir for treating COVID-19 (Partial Rapid Review of TA878); ID6262; 09/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11324>
- [34] SÚKL; PAXLOVID, TBL FLM - Žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady; SUKLS141838/2023; Dostupné 07/2023 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS141838%2F2023>
- [35] clinicaltrials.gov; EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19; Dostupné 08/2023 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04960202>
- [36] Li H, Xiang H, He B, Zhang Q, Peng W. Nirmatrelvir plus ritonavir remains effective in vaccinated patients at risk of progression with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2023;13. doi:10.7189/jogh.13.06032
- [37] Jarkovský J, Pavlík T, Dlouhý P, Koziar Vašáková M, Benešová K, Šanca O, Bortlíček Z, Dušek L, Válek V. Preventivní účinek orálních antivirotických proti úmrtí a těžkému průběhu covid-19 v ČR v době výskytu varianty SARS-CoV-2 omikron. COVID 19: Přehled aktuální situace v ČR. Dostupné 09/2023 z: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/preventivni-ucinek-antivirotik>. ISSN 2694-9423.
- [38] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/nejmoa2118542
- [39] NICE; Nirmatrelvir plus ritonavir for treating COVID-19 (Partial Rapid Review of TA878); Committee papers 2; ID6262; 09/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11324/documents/committee-papers-2>

- [40] IQWiG; Nirmatrelvir/ritonavir (COVID-19) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; Commission No. A22-64; Dostupné 08/2023 z: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-64.html>
- [41] CADTH; CADTH Drug Implementation Advice for Nirmatrelvir and Ritonavir (Paxlovid); Dostupné 08/2023 z: <https://www.cadth.ca/nirmatrelvir-and-ritonavir-paxlovid-mild-moderate-covid-19>
- [42] Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, et al. Real-world use of nirmatrelvir–ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(6):696–705. doi:10.1016/s1473-3099(23)00011-7
- [43] Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *CMAJ*. 2023;195(6):E220–E226. doi:10.1503/cmaj.221608
- [44] Kaboré JL, Laffont B, Diop M, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)–Associated Hospitalization Prevention: A Population-based Cohort Study in the Province of Quebec, Canada. *Clinical Infectious Diseases*. Published online May 7, 2023. doi:10.1093/cid/ciad287
- [45] Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;76(4):563–572. doi:10.1093/cid/ciac673
- [46] Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, et al. Effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(7):806–815. doi:10.1016/s1473-3099(23)00118-4
- [47] Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System. *Ann Intern Med*. 2023;176(1):77–84. doi:10.7326/m22-2141
- [48] Amani B, Amani B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(2). doi:10.1002/jmv.28441
- [49] PANORAMIC; Dostupné 08/2023 z: <https://www.panoramictrial.org/>
- [50] HAS; Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir); Avis Economique; Dostupné 10/2023 z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425770/fr/paxlovid-17012023-avis-economique
- [51] SÚKL; PAXLOVID, TBL FLM - Žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP; 141838/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=705736072
- [52] DR; Mapovanie liečby ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19); IQVIA; 2023
- [53] NCZI SK. COVID-19. 2023. Dostupné 09/2023 na: <https://covid-19.nczisk.sk/sk>
- [54] STAT dat. Obyvateľstvo a charakteristiky veku 2021. 2021.
- [55] Nick Andrews JS, Freja Kirsebom, Samuel Toffa, Ruchira Sachdeva, Charlotte Gower, Mary Ramsay, Jamie Lopez Bernal. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nature Medicine* volume 28, pages 831–837. 2022.
- [56] NICE; Casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19; ID4038; Committee papers; 10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta878/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-11431471645>
- [57] Sheinson D DJ, Shah A, et al. A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States. *Adv Ther*;38(4). 2021:1811–31.
- [58] Janssen MF SA, Cabases J, et al. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):205–16. doi: 10.1007/s10198-018-0955-5. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29445941; PMCID: PMC6438939.
- [59] Sandmann FG DN, Vassall A, et al. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: a transmission model-based future scenario analysis and economic evaluation. *Lancet Infect Dis* 2021;Jul;21(7):962–74. doi: 10.1016/S1473-3099(21)0
- [60] Dinh A JL, Dechartres A, et al. Time to resolution of respiratory and systemic coronavirus disease 2019 symptoms in community setting. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(12):1862 e1– e4.
- [61] Marti J HP, Hamilton P, et al. One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Intensive Care*. 2016;Aug 11;4:56. doi: 10.1186/s40560-016-0178-8. PMID: 27525106;.
- [62] Halpin SJ MC, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;Feb;93(2):1013–22. doi: 10.02/jmv.26368. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32729939

-
- [63] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [64] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The Impact of Pandemic Influenza H1N1 on Health-Related Quality of Life: A Prospective Population-Based Study. Cowling B, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17030. doi:10.1371/journal.pone.0017030
- [65] UpToDate; Mikkelsen ME, Abramofft B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). Jun 2023. Dostupné 11/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid>
- [66] Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020;8(8):e1003-e17.
- [67] RÚVZ. Regionálny úrad verejného zdravotníctva Banská Bystrica, počty pozitívne testovaných pacientů s COVID-19, Data on file. 2023.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Liečivo Paxlovid (nirmatrelvir a ritonavir) na liečbu dospelých vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	Peter Kirschner
Názov organizácie	VŠNŠP Lučenec
Pracovná pozícia	Primár infekčného oddelenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	1. Zlepšenie klinického stavu pacienta, čiastočný alebo úplný ústup obtiaží 2. Ústup febrilit, vymiznutie, alebo zmiernenie respiračných obtiaží, prežitie pacienta

3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. Áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Nevieť odpovedať za Slovensko 2. Vhodné pre všetky skupiny pacientov v rámci indikačných kritérií
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nepoznám, nepoužívame mimo SPC
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Klinické príznaky, Ag alebo PCR testom, zobrazovacie metódy 2. remdezivir 3. Ano 4. Remdezivir
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Pacienti, pokiaľ sú hospitalizovaní, sú liečení na infekčnom oddelení
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším	Nie

presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Doposiaľ používané kritéria sú dostatočné, všetci lekári ktorí liečia pacientov s COVID-19
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: • Dosiahnutie bežnej dostupnosti liečiva v rámci indikačných kritérií • • • •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizací a odborníků s konfliktem zájmů

Do hodnocení jsme nedostali žádný vstup od odborné organizace, nebo odborníka, v které by zpracovatel podkladu podle vyhlášení měl akýkoľvek konflikt zájmů.

9.3. Vstupy patientských organizací bez konfliktu zájmů

Do hodnocení jsme nedostali žádný vstup od patientské organizace, v které by zpracovatel podkladu podle vyhlášení nemal akýkoľvek konflikt zájmů.

9.4. Vstupy patientských organizací s konfliktem zájmů

Do hodnocení jsme nedostali žádný vstup od patientské organizace, v které by zpracovatel podkladu podle vyhlášení měl akýkoľvek konflikt zájmů.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva nirmatrelvir a ritonavir v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1 - komunikácia s DR

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 30.08.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 22.09.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať alternatívne scenáre účinnosti lieku Paxlovid s vyššou externou validitou.	DR dodal alternatívne zdroje efektivity podľa meta-analýzy Li, 2023 a z analýzy českého ÚZIS.	Odpoveď čiastočne akceptujeme . DR používa predpoklad, že PAX znižuje počet úmrtí rovnakou mierou, ako počet hospitalizácií, napriek tomu, že Li, 2023 udáva túto hodnotu zníženia úmrtí. Zatiaľ čo akceptujeme Li, 2023 ako zdroj, používame inú hodnotu zníženia pravdepodobnosti pre úmrtia prepočítanú pre použitie v modeli v NIHO nastavení.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.08.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 17.08.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať dokument z referencie č. 224 vo FER s názvom „Pfizer. EPIC HR, Pfizer data on file (clinical study report release 05 Jan 2022). 2022.“	DR dodal požadovaný dokument.	Odpoveď akceptujeme .
Dodať dokument z referencie č. 229 vo FER s názvom „RÚVZ. Regionálny úrad verejného zdravotníctva Banská Bystrica, počty pozitívne testovaných pacientů s COVID-19, Data on file. 2023“	DR dodal požadovaný dokument.	Odpoveď akceptujeme .
Uviesť zdroj pre tabuľku č. 40 na strane 66 vo FER, nakoľko v uvedenom zdroji č. 120 „The Lancet Infectious D. Unmet need for COVID-19 therapies in community settings. The Lancet Infectious Diseases. 2021;21(11):1471.“ neboli dohľadateľné informácie.	DR uviedol, že ide o chybný zdroj a uviedol, že správny zdroj je Pfizer. EPIC HR, Pfizer data on file (clinical study report release 05 Jan 2022). 2022.	Odpoveď akceptujeme .
Bližšie vysvetliť metodiku použitia na mapovanie liečby COVID-19.	DR poskytol word dokument, v ktorom doplnil štandardné odchýlky a znenie otázok položených odborníkom v dotazníku.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.10.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 17.10.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetliť v indikačnom obmedzení 3. bod - <i>pacienti s renálnym zlyhaním (CKD G3)</i> . Potvrdiť presné štádiá vhodné na indikáciu.	DR uviedol, že podľa inklúzných kritérií v štúdii EPIC-HR boli vhodní pacienti, ktorí podstupovali dialýzu alebo mali strednú až závažnú poruchu funkcie obličiek (eGFR < 45 ml/min/1,73 m ² v priebehu 6 mesiacov od skríningovej	Odpoveď akceptujeme .

	návštevy, s použitím CKD-EPI vzorca na základe sérového kreatinínu). Podľa klasifikácie CKD, boli teda do štúdie zahrnutí pacienti s CKD G1, CKD G2 a CKD G3a. Pacienti s CKD G3b a vyšším, majú hodnotu glomerulárnej filtrácie pod 45 ml/min/1,73 m ² a teda nespĺňali inklúzne kritériá zaradenia do štúdie. DR navrhuje použiť definíciu: Pacienti s renálnym zlyháváním (eGFR $\geq$ 45ml/min/1,73m²)	
Vysvetliť použitý počet symptomatických dní pre nezaočkovaných pacientov.	DR uviedol, že na počet 7 symptomatických dní pre nezaočkovaných pacientov použil HR = 1,5 pre vysokorizikových pacientov.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť zdroj zníženia počtu symptomatických dní, nakoľko v uvedenom zdroji nezodpovedá použitá hodnota pre mITT1, alebo mITT2 populáciu.	DR uviedol, že hodnota bola nesprávne použitá z údajov pre podskupinu pacientov a nie pre celkovú populáciu. DR tiež aktualizoval hodnoty účinnosti liečby podľa aktualizovanej správy z klinickej štúdie.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť použitie a dávku polyoxidonia pre liečbu PACS.	DR uvádza, že toto liečivo indikovali odborníci po odpovedi na otázku „Aké sú ďalšie náklady spojené s hospitalizovanými pacientmi s ochorením COVID-19 vo vysokom riziku u pacientov s PACS?“.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť použitie μ a výšku hodnoty tohto parametru použitého v modeli.	DR uviedol, že tento parameter je očakávaná dĺžka života v rokoch a ako zdroj hodnoty uviedol, že ide o hodnotu získanú z údajov britskej úmrtnosti z polovice roku 2020.	Odpoveď neakceptujeme . Nakoľko ide o spôsob započítania všeobecnej mortality, preferujeme hodnotu, ktorá je prepočítaná tak, aby na konci roku bol rovnaký počet úmrtí ako je pravdepodobnosť úmrtia 72 ročných pacientov v úmrtnostných tabuľkách za rok 2022.

Žiadosť o súčinnosť číslo 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 18.10.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 25.10.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetliť zdroj odhadu penetrácie PAX na trh vo výške 29 % každý rok.	DR uvádza, že odhad držiteľa vychádza z reálnej spotreby lieku Paxlovid za 9 mesiacov (09/2022 – 05/2023) od reálnej dostupnosti lieku na trhu. Za toto obdobie bolo podľa DR spotrebovaných ■■■ balení lieku Paxlovid. DR uvádza aj aktualizovaný údaj dát o spotrebe za plávajúci rok 09/2022 – 08/2023 v počte balení na úrovni ■■■, čo DR uvádza, že je v línii s odhadom v žiadosti.	Odpoveď čiastočne akceptujeme . Reálna spotreba lieku Paxlovid však nie je dostačujúca pre odhad penetrácie na trh. Pre jej odhad by bolo potrebné vedieť spotrebu komparátorov, alebo celkový počet infikovaných pacientov. Ak je odhad penetrácie určený tak, aby výsledok odhadu spotreby balení z počtu infikovaných pacientov v období medzi 04/2022 – 03/2023 bol v línii s odhadovanou reálnou

		spotrebou, nevidíme dôvod, aby sa tieto dve hodnoty líšili o takmer ■-tisíc balení (25 067 vo výslednom odhade DR a ■ balení pri odhadovanej reálnej spotrebe).
Vysvetliť zdroje hodnôt ostatných nákladov použitých v dopade na rozpočet.	DR uvádza, že v 1. rok zarátava do ostatných nákladov aj náklady za bežnú starostlivosť vo výške 24 €.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť nesúlad medzi odhadovaným počtom spotrebovaných balení PAX podľa údajov z MZ SR a odhadovanému počtu v dopade na rozpočet	DR uvádza, že hodnota uvedená v tabuľke 4 FER (5 686 kusov) predstavuje reálnu spotrebu lieku Paxlovid za prvé 4 mesiace roku 2023. Ďalej uvádza, že hodnoty uvedené v tabuľke 5 predstavujú odhadovanú spotrebu lieku Paxlovid v budúcnosti, ktorej odvodenie vychádza z odhadovaného počtu infikovaných za plávajúci rok 22/23, teda z dlhšieho sledovaného obdobia ako 4 mesiace. Vzhľadom na charakter ochorenia je náročné odhadnúť počty infikovaných pacientov a vývoj ochorenia v budúcnosti, preto bol tento prístup konzultovaný aj s odborníkmi, ktorí potvrdili použitie plávajúceho roka ako odhad pre stanovenie počtu pacientov v nasledujúcich rokoch.	Odpoveď neakceptujeme . Zatiaľ čo súhlasíme, že počet infikovaných pacientov a spotrebu balení PAX je ťažké odhadnúť a súhlasíme s použitím dát pomocou plávajúceho roku, nepovažujeme odhad spotreby balení podľa DR za presný. Preferujeme použitie odhadu na základe odhadovanej reálnej spotreby lieku PAX. Viac informácií uvádzame v časti 6.3.1