

Liečivo iptakopan (Fabhalta) na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

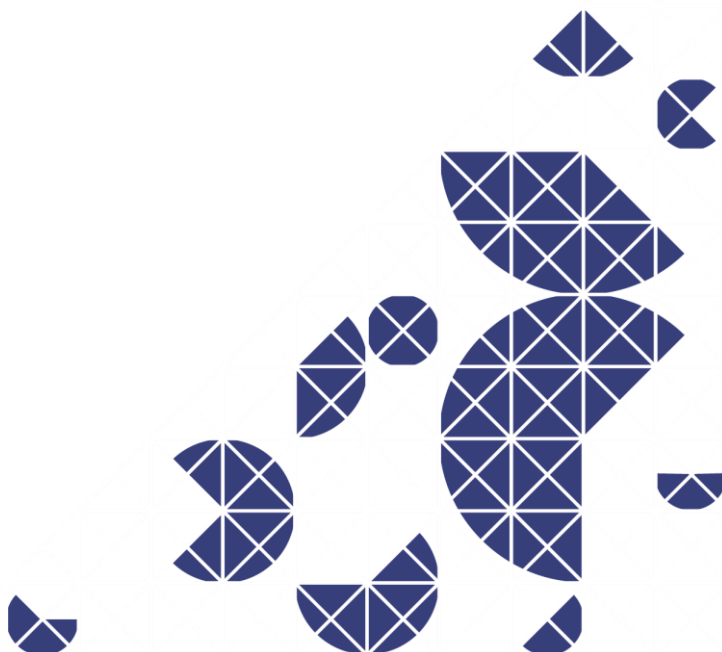
Číslo žiadosti:
35318

ATC skupina:
L04AJ08

ŠÚKL kód:
6449E

Publikované dňa:
04.03.2025

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie: L138B

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	18
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológie (A0020)	20
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	21
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	23
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	23
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	24
4.3. Výsledky účinnosti	29
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	33
4.5. Výsledky bezpečnosti	33
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	35
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	39
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	39
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	39
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	45
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	49
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	49
6.2. Základný scenár predložený DR	49
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	51
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	55
7.1. Etická analýza	55
7.2. Organizačné aspekty	56
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	57
7.4. Právne aspekty	57
8. Zdroje	59
9. Apendix	61
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	61
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	61
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	64
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	69
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	70

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2 Hlavné príznaky a symptómy PNH.....	16
Tabuľka 3: Klasifikácia PNH.....	17
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	24
Tabuľka 5: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií APPLY-PNH.....	27
Tabuľka 6: Charakteristika pacientov v štúdií APPLY-PNH	28
Tabuľka 7: MAIC analýza – Vážené východiskové charakteristiky pacientov liečených IPTA vs PEG.....	29
Tabuľka 8: Priemerné hodnoty kvality života v klinickej štúdií APPLY-PNH na základe dotazníka EQ-5D pri jednotlivých návštevách.....	32
Tabuľka 9: AE v základnom 24-týždňovom období štúdie APPLY-PNH	33
Tabuľka 10: Prehľad výsledkov ITC PEG vs. IPTA.....	37
Tabuľka 11: Prechodové pravdepodobnosti v predloženom FEM	41
Tabuľka 12: Hodnoty utilít podľa stavu a liečby zo štúdií APPOINT-PNH a APPLY-PNH a spoločné utility nezávisle od liečby.....	43
Tabuľka 13: Výskyt prelomovej hemolýzy v závislosti od liečby	43
Tabuľka 14: výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	46
Tabuľka 15: Výsledky CMA podľa NIHO	47
Tabuľka 16: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	47
Tabuľka 17: Ročné náklady IPTA vs. PEG na pacienta	48
Tabuľka 18: Odvodenie počtu liečených pacientov v roku 2024 podľa DR.....	49
Tabuľka 19: Penetrácia a počet začínajúcich pacientov s PNH po zlyhaní liečby C5i podľa DR	50
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	51
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	51
Tabuľka 22: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu IPTA podľa NIHO.....	52
Tabuľka 23: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu IPTA po rokoch podľa NIHO	53
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	54
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	54

Obrázky

Obrázok 1 Schéma liečby PNH.....	19
Obrázok 2: Mechanizmus účinku IPTA	20
Obrázok 3: Dizajn štúdie APPLY-PNH.....	24
Obrázok 4: Dizajn štúdie PEGASUS	25
Obrázok 5 Grafické znázornenie zosúladenia dĺžky štúdií APPLY-PNH a PEGASUS pre účely ITC.....	26
Obrázok 6: Zmeny v hladine hemoglobínu v štúdií APPLY-PNH: zvýšenie Hb oproti východiskovej hodnote.....	30
Obrázok 7: Zmeny v hladine hemoglobínu v štúdií APPLY-PNH: podiel pacientov s hladinou Hb ≥ 12 g/dl	30
Obrázok 8: Vyhodnotenie potreby transfúzie u pacientov v štúdií APPLY-PNH	31
Obrázok 9: Vyhodnotenie potreby transfúzie v analýze uMAIC	31
Obrázok 10: Hladina Hb v štúdií APPLY-PNH	32
Obrázok 11: Zmena oproti východiskovej hodnote a priemerný rozdiel v hladine Hb v analýze uMAIC.....	32
Obrázok 12: Výsledky bezpečnosti v štúdií PEGASUS	34
Obrázok 13: Štruktúra modelu.....	40

Použité skratky

AE	adverse events - nežiaduce udalosti
aMAIC	anchored matching-adjusted indirect comparison - ukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním
ARC	absolute reticulocyte count - absolútny počet retikulocytov

BSC	best supportive case – najlepšia podporná liečba
C3i	inhibítor C3 zložky komplementu
C5i	inhibítor C5 zložky komplementu
CMA	cost-minimization analysis - analýza minimalizácie nákladov
CUA	cost-utility analysis - analýza užitočnosti nákladov
DCO	data cut-off - čas zberu údajov
DR	držiteľ registrácie
EAG	external assessment group - externá hodnotiaca skupina (pre NICE)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation - európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene
EKU	ekulizumab
ESS	effective sample size - efektívna veľkosť vzorky
EVH	extravaskulárna hemolýza
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
GPI	glykozylofosfatidylinozitol (glycosylphosphatidylinositol)
Hb	hemoglobín
ICUR	incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	indikačné obmedzenie
IPTA	iptakopan
ITC	indirect treatment comparison - nepriame porovnanie
IVH	intravaskulárna hemolýza
LDH	laktátdehydrogenáza
MAIC	matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MDS	myelodysplastický syndróm
MEA	managed entry agreement - dohoda o riadenom vstupe – na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku
NICE	the National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva v Anglicku
OR	odds ratio - pomer šancí
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PEG	pegcetakoplan
PIG-A	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class a - gpi kotva
PNH	paroxyzmálna nočná hemoglobinúria
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	quality-adjusted life year - rok života v štandardizovanej kvalite
RAVU	ravulizumab
SAE	serious adverse events - závažné nežiaduce udalosti
SCT	stem cell transplantation - transplantácia krvotvorných buniek
SD	standard deviation - štandardná odchýlka
SMR	standardised mortality ratio - štandardizovaná miera úmrtnosti
SPC	summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
uMAIC	unanchored matching-adjusted indirect comparison - neukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Fabhalta (iptakopan) v indikácii liečba dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou po zlyhaní predchádzajúcej liečby inhibítorom C5 zložky komplementu (C5i), **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie**, čo zodpovedá ■■■% zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 33 221 € a zľave ■■■% oproti požadovanej výške úhrady vo výške ■■■ € za balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s miernou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Hoci za vyššie uvedených podmienok budú splnené legislatívne kritériá nákladovej efektívnosti liečiva iptakopan (IPTA) voči relevantnému komparátoru pegcetakoplan (PEG), z modelovaných výsledkov vyplýva, že úhradové podmienky pri liečive PEG (a v prípade zaradenia aj pri IPTA) nevedú k efektívnemu vynakladaniu prostriedkov VZP. Odporúčame ich prehodnotenie. PEG bol v procese vstupu do ZKL porovnávaný výhradne s nekategorizovaným liekom Soliris podávaným v tzv. výnimkovom režime (v tomto režime nie je skúmaná potreba nákladovo efektívnej úhrady) a nebol porovnaný s najlepšou podpornou liečbou (z angl. best supportive care, BSC). Považujeme to za zásadnú metodickú chybu, ktorej dopady ovplyvňujú aj hodnotenie IPTA. Ročné náklady na jedného pacienta pri liečbe PEG sú na úrovni ■■■, z čoho v kontexte ochorenia a dávkovania vyplýva, že je vylúčené, aby PEG bol v súčasnosti nákladovo efektívny voči BSC.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) je zriedkavé, získané hematologické ochorenie, ktoré vzniká znížením množstva alebo absenciou špecifických bielkovín na bunkových povrchoch krvotvorných kmeňových buniek a ich bunkových línií (tzv. GPI vrstva, z angl. glycosylphosphatidylinositol), čím dochádza k nekontrolovanej aktivácii komplementu, ktorý napáda červené krvinky a spôsobuje ich rozpad. Medzi typické príznaky PNH patrí nepravidelný a náhly (paroxyzmálny) výskyt hemoglobínu (Hb) v moči (hemoglobínúria) najmä v noci alebo skoro ráno, zlyhanie kostnej drene, hemolytická anémia (chudokrvnosť) a trombóza. Život ohrozujúce komplikácie PNH zahŕňajú chronické ochorenie obličiek a vytvorenie krvnej zrazeniny v cievach. Aktuálne sa považuje PNH za nevyliciteľné ochorenie. Bez aktívnej liečby (iba s podpornou liečbou príznakov ochorenia) zomrie do 5 – 10 rokov od diagnózy približne 20 – 35 % pacientov s PNH. Existujúca liečba sa zameriava na úpravu anémie, liečbu trombotických komplikácií a utlmenie aktivity komplementu.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **IPTA** = iptakopan
- Komparátorom je režim:
 - **PEG** = pegcetakoplan

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Klinickú účinnosť IPTA a PEG u pacientov po zlyhaní C5i považujeme za podobnú** na základe ukotveného nepriameho porovnania, ktoré je upravené párovaním (z angl. anchored matching-adjusted indirect comparison, aMAIC). Liečba IPTA nepreukázala štatisticky významný prínos oproti liečbe PEG. Bezpečnostný profil IPTA je priaznivejší. Kvalita dôkazu o účinnosti IPTA oproti PEG je spojená s neistotou. aMAIC porovnávalo dáta zo štúdie APPLY-PNH a PEGASUS. Štúdia APPLY-PNH bola kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3. Kontrolné rameno obsahovalo C5i, konkrétne ekulizumab (EKU) alebo ravulizumab (RAVU). Štúdia PEGASUS bola kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť PEG v porovnaní s EKU.

- **Mortalita nebola** v štúdiu APPLY-PNH sledovaná, ani v aMAIC porovnávaná.
- **V rámci morbidít mali v aMAIC pacienti liečení IPTA numericky [] potrebu transfúzie** v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s pomerom šancí (OR, z angl. odds ratio) []. **V aMAIC mali pacienti liečení IPTA numericky [] zmenu hladiny Hb** oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s rozdielom []. **Rozdiely v oboch ukazovateľoch neboli štatisticky významné.**
- **DR nepredložil porovnanie kvality života IPTA oproti PEG.**
- **V rámci bezpečnosti bola liečba IPTA [] oproti PEG.** V aMAIC mali pacienti v ramene s IPTA [] mieru SAE v porovnaní s pacientami v ramene PEG s [].
- Hlavnou limitáciou štúdie APPLY-PNH je, že do nej boli zaradení iba pacienti po minimálne 6-mesačnej liečbe C5i, kým v klinickej praxi na Slovensku majú byť indikovaní na danú liečbu (PEG) už po 3-mesačnej liečbe C5i v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu.
- DR predložil nepriame porovnania liečby IPTA a PEG typu neukotveného MAIC (z angl. unanchored MAIC, uMAIC) a aMAIC. V súlade s názorom anglického NICE považujeme za porovnanie s metodicky vyššou validitou aMAIC, a preto jeho použitie preferujeme pri stanovení účinnosti liečby. Avšak aj použitie aMAIC je (rovnako ako uMAIC) spojené s neistotou spojenou **s extrémne malou vzorkou pacientov**, vzniknutou najmä kvôli rozdielom v populáciách, neistotu pridávajú aj rozdiely v zložení liečby v porovnávaných štúdiách.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Fabhalta pri požadovanej výške úhrady [] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu DR predložil analýzu užitočnosti nákladov (z angl. Cost-utility Analysis, CUA). V základnom scenári dosiahol liek Fabhalta voči PEG ICUR vo výške 100,9-tisíc €/QALY ([] QALY), pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 113,3-tisíc €/QALY.
- V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Z dôvodu predpokladu podobného klinického prínosu hodnoteného liečiva a komparátorov bola zvolená v NIHO nastavení analýza minimalizácie nákladov (v angl. Cost-minimization Analysis, CMA).
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje IPTA rovnaké QALY ako PEG a inkrementálne náklady voči PEG vo výške [] € pri požadovanej úhrade.**
- **Aby liek Fabhalta bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [] €/ balenie, čo predstavuje zľavu []% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 34 803 €/ balenie a zľavu []% voči požadovanej úhrade vo výške [] €/ balenie.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.
- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na výsledok v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:

Úpravy v časti 5 (zoradené podľa poradia v texte):

- Z dôvodu predpokladu rovnakého klinického prínosu na základe údajov v aMAIC bola pre porovnanie zvolená CMA ([] inkrementálne QALY, inkrementálne náklady [] €).
- Prerušenie liečby v oboch ramenách podľa zvolenej ročnej miery každoročne v celoživotnom horizonte (inkrementálne náklady [] €).
- Ročná miera prerušenia liečby PEG na 10 % (inkrementálne náklady [] €).
- Úprava výšky úhrady PEG podľa MEA a ZKL 01/2025 (inkrementálne náklady [] €).
- Úprava výšky úhrady RAVU podľa dôvernej úhrady vo výnimkovom režime (inkrementálne náklady [] €).

- Úprava dávkovania ravulizumabu (RAVU) podľa telesnej hmotnosti pacienta (inkrementálne náklady ■■■ €).
- Úprava nákladov na odpad IPTA a PEG (inkrementálne náklady ■■■ €).
- Úprava výšky úhrady ekulizumabu (EKU) podľa dôvernej úhrady vo výnimkovom režime (■■■).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Fabhalta pri požadovanej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Fabhalta vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, vychádzajúcou najmä z použitých údajov o prevalencii a ročnej incidencii.

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.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.09.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	08.10.2024
Zverejnenie projektového protokolu	24.10.2024
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	05.11.2024 - 03.12.2024 (04.011.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 03.12.2024)
Vydanie NIHO hodnotenia	04.03.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	119 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva iptakopan (liek Fabhalta) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo iptakopan (liek Fabhalta) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva iptakopan (liek Fabhalta)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria • MKCH-10¹: D59.5 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH) ktorí majú hemolytickú anémiu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), ktorí majú hemolytickú anémiu. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: hematológ (HEM). <p>Toto hodnotenie (138B) sa týka subpopulácie pacientov, ktorým zlyhala liečba C5i (hladina hemoglobínu bola <10,5 g/dl aj po minimálne 3 mesiacoch liečby).</p> <p>MeSH²: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Iptakopan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptakopan je inhibítor proximálneho komplementu, ktorý sa zameriava na faktor B, aby selektívne inhiboval alternatívnu dráhu. Inhibícia faktora B v alternatívnej dráhe komplementovej kaskády zabraňuje aktivácii C3 konvertázy a následnej tvorbe C5 konvertázy s cieľom kontrolovať C3 sprostredkovanú extravaskulárnu hemolýzu (EVH) a intravaskulárnu hemolýzu (IVH) sprostredkovanú terminálnym komplementom. Blokovaním faktora B sa má znížiť rozpad červených krviniek. • Odporúčaná dávka je 200 mg užívaná perorálne dvakrát denne (spolu 2 tvrdé kapsuly lieku Fabhalta za deň). PNH je ochorenie, ktoré vyžaduje chronickú liečbu. Vysadenie tohto lieku sa neodporúča, pokiaľ to nie je klinicky indikované, dôležité je dodržiavanie režimu dávkovania, aby sa minimalizovalo riziko prelomovej hemolýzy.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov \(C00-D48\)](#).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	MeSH: iptacopan
Komparátor (z angl. Control)	<p>Komparátory relevantné pre hodnotenú populáciu pacientov, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i (Populácia B)</p> <p>Pegcetakoplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegcetakoplan (PEG) sa s vysokou afinitou viaže na proteín komplementu C3 a jeho aktivačný fragment C3b, čím reguluje štiepenie C3 a generáciu „downstreamových“ efektorov aktivácie komplementu, a teda vykazuje rozsiahlu inhibíciu komplementovej kaskády. To má znížiť rozpad červených krviniek. • Liečivo je podávané formou subkutánnej infúzie. • Odporúčaná dávka 1 800 mg pegcetakoplanu sa podáva dvakrát týždenne v 1. deň a 4. deň každého liečebného týždňa. <p>MeSH: eculizumab, ravulizumab, pegcetacoplan</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival, celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšenie hladiny Hb • Zmeny v laboratórnych ukazovateľoch • Prelomová hemolýza a závažné nežiaduce cievne udalosti <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Českou hematologickou spoločnosťou a európskou spoločnosťou pre transplantáciu krvi a kostnej drene.
- 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).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenie zahraničnej HTA inštitúcie (NICE⁴).
- 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 zahraničnej HTA inštitúcie (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁴ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 17.10.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Za hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je považované hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 17.10.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registra clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli štyri druhy dát: dáta od DR, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Zároveň bolo použité dáta z hodnotenia NIHO lieku Ultomiris č. 78. Dáta boli spracované autorkou (JJ) a kontrolované vedúcimi (NK, LG).

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

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk a na portáli kategorizácie dňa 24.10.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli (24.10.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme 2 odborníčky v oblasti liečby PNH, z ktorých jedna nám poskytla vstup do hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a kontaktované 24.10.2024. Oslovená bola Slovenská aliancia zriedkavých chorôb, ktorá nám poskytla vstup.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti 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 zjavné, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
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?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 3]

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (z angl. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH) je zriedkavá získaná porucha, ktorá vzniká znížením množstva resp. absenciou tzv. glykozylfosfatidylinozitolových (z angl. glycosylphosphatidylinositol, GPI) kotiev – špecifických proteínov CD55 a CD59 na bunkových povrchoch hematopoetických kmeňových buniek a ich bunkových línií. GPI slúži na väzbu niektorých proteínov s antigénnou štruktúrou (napr. CD55 antigén, ktorý inhibuje C3 zložku komplementu; CD59 antigén, ktorý inhibuje termálny komplex komplementu). Komplementový systém je skupina proteínov, ktoré sú súčasťou imunitného systému a chránia organizmus pred infekciami. U pacientov s PNH je však tento systém nadmerne aktívny a napáda vlastné krvné bunky, najmä červené krvinky. Bunky bez GPI kotiev sa nazývajú PNH klony. Nedostatok GPI kotiev na červených krvinkách spôsobuje, že tieto bunky sú rozpoznané komplementovým systémom a následne zničené. Tento proces vedie k chronickej hemolýze sprostredkovanej komplementom a zvyšuje riziko vzniku venóznej alebo arteriálnej trombózy a môže spôsobiť dysfunkciu orgánov či patologické zmeny v kostnej dreni. K rozpadu červených krviniek dochádza najmä v cievach, čo sa označuje ako intravaskulárna hemolýza (IVH), no časť buniek môže byť zničená aj v pečeni alebo slezine, čo sa nazýva extravaskulárna hemolýza (EVH). Podskupina pacientov s PNH má klinicky významnú aplastickú anémiu alebo myelodysplastický syndróm (MDS). Aplastická anémia aj myelodysplastický syndróm sú ochorenia spojené s poruchami krvotvorby.

Najčastejšie sa diagnostikuje u pacientov vo veku 30-40 rokov [1, 4]. Výskyt u oboch pohlaví je približne rovnaký, u žien mierne vyšší [1, 4].

Rizikové faktory ochorenia [2, 5, 6, 7]

Nie sú známe žiadne rizikové faktory pre PNH. Toto ochorenie je spojené s mutáciou v géne kódujúcom proteín podieľajúci sa na syntéze GPI kotvy (z angl. Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A, *PIG-A*), avšak

nie je dedičné [5]. Niektoré zdroje uvádzajú ako jediný známy rizikový faktor aplastickú anémiu, avšak v niektorých prípadoch sa aplastická anémia rozvinie aj u niektorých pacientov s PNH, čo naznačuje obojsmerný vzťah [6, 7].

Závažnosť a symptómy [1, 2, 8]

Medzi typické príznaky PNH patrí náhly a nepravidelný (paroxyzmálny) výskyt hemoglobínu (Hb) v moči (hemoglobinúria), najmä v noci alebo skoro ráno, zlyhanie kostnej drene, hemolytická anémia a trombóza. Ďalšie príznaky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

U pacientov s PNH dochádza k hemolýze, rozkladu erytrocytov, pri ktorom sa uvoľňuje voľný Hb do krvi, čo má za následok vznik hemolytickej anémie a zníženie hladiny oxidu dusnatého (NO). Nízke hladiny NO zhoršujú normálnu vazodilatáciu a relaxáciu hladkého svalstva, čo priamo prispieva k viacerým príznakom a symptómom PNH. Hb, ktorý sa po hemolýze uvoľní v plazme, sa buď distribuuje do tkanív, alebo sa spracuje obličkami a vylúči sa močom, čo pozorujeme ako hemoglobinúriu.

Tabuľka 2 Hlavné príznaky a symptómy PNH

Subjektívne príznaky a symptómy
Únava, letargia, asténia, strata pocitu pohody
Boleť brucha
Dyspnoe
Boleť na hrudníku
Odynofágia
Mužská impotencia
Boleť hlavy
Objektívne príznaky a symptómy
Hemoglobinúria
Sklerálny ikterus, žltáčka
Tromboembolické príhody
Laboratórne nálezy
Cytopénia (anémia, trombocytopenia, leukopénia, pancytopénia)
Intravaskulárna hemolýza
Deficiencia železa
Hemosiderinúria*

Zdroj: [1]

Medzi život ohrozujúce komplikácie PNH patrí chronické ochorenie obličiek, pľúcna hypertenzia, ako aj venózne alebo arteriálne tromboembolické príhody. Pri prirodzenom priebehu ochorenia bez aktívnej liečby (iba s podpornou, symptomatickou liečbou) zomrie do 5 – 10 rokov od diagnózy približne 20 – 35 % pacientov s PNH [8]. Závažnosť PNH závisí aj od formy PNH.

Slovenská aliancia zriedkavých chorôb (Aliancia ZCH), ktorá získala informácie od pacientov, ktorí sú členmi slovenského klubu pacientov po transplantácii krvotvorných buniek uviedla, že pacienti s PNH vykazujú rôzne príznaky v závislosti od závažnosti ochorenia resp. percenta PNH klonov v kostnej dreni. Jedným z primárnych príznakov je prítomnosť ranného červeného moču, ktorá je znakom hemolytickej anémie. Hemolytickým záchvatom predchádzajú dýchavičnosť, bolesť na hrudi, brucha, problémy s obličkami, únava, horúčky a prejavy anémie. Taktiež sú obvyklé vysoké hladiny kreatinínu a poškodenia obličiek, ktoré hrozia dialýzou. Pacienti ďalej uviedli, že príznaky PNH obmedzujú jedinca vo výkone bežných činností, takže pacient potrebuje vyhľadať odborníka, najčastejšie urológa/ nefrológa vzhľadom k farbe ranného moču, prípadne hematológa alebo hematooonkológa. Pacienti v pokročilom štádiu potrebujú asistenciu s cestovaním na infúzie a transfúzie krvi a vlastné auto vzhľadom na zvýšené riziko infekcií. Podľa Aliancie ZCH sa cesta s PNH často končí transplantáciou kostnej drene. Následne je vzhľadom k nízkym hladinám hemoglobínu potrebná starostlivosť tretej osoby aspoň pol roka.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia PNH [1, 2]

PNH je klasifikovaná podľa miery anémie, zlyhania kostnej drene a zastúpenia PNH klonov na klasickú formu PNH, subklinickú formu PNH a PNH v kontexte inej poruchy kostnej drene (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Klasifikácia PNH

Kategória PNH	Miera anémie	Zlyhanie kostnej drene	PNH klony na prietokovej cytometrii
Klasická PNH	Výrazná abnormálna hladina LDH ⁵ , často s epizodickou makroskopickou hemoglobínúriou	Erytroidná hyperplázia, normálna alebo takmer normálna morfológia buniek	Vysoká populácia (≥50%) polymorfonukleárných buniek s deficitom GPI
PNH v kontexte inej poruchy kostnej drene	Mierna, často s minimálnymi abnormalitami biochemických markerov hemolýzy	Dôkaz súbežných syndrómov zlyhania kostnej drene	Rôzne zastúpenie, no percento polymorfonukleárných buniek s deficitom GPI je zvyčajne relatívne malé (< 50 %)
Subklinická PNH	Žiadne klinické alebo biochemické dôkazy IVH	Môže byť prítomný súbežný syndróm zlyhania kostnej drene	Malá populácia (< 10 %) polymorfonukleárných buniek s deficitom GPI

Zdroj: [1]

PNH sa môže vyskytovať v 2 formách:

- Hemolytická forma – klasická forma s opakovanými atakmi hemolýzy a možnými trombotickými komplikáciami,
- Hypoplastická forma – forma s prevažujúcim zlyhaním kostnej drene, často sprevádzaná aplastickou anémiou alebo hypoplastickou formou MDS.

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa Červenej knihy Českej hematologickej spoločnosti ČLS JEP (2024) [9] pozostáva diagnostika ochorenia z viacerých krokov, pričom základnou úlohou v diagnostike PNH je detekcia patologického PNH klonu, zistenie stupňa hyperkoagulačného stavu a stupňa zlyhania kostnej drene. Základné diagnostické metódy sú:

- Z periférnej krvi:
 - Zistenie stupňa anémie, granulocytopenie a trombocytopenie, meranie počtu retikulocytov (pomocou určenia krvného obrazu, manuálneho diferenciálneho rozpočtu)
 - Vyšetrenie C3b zložky na povrchu erytrocytov (pomocou prietokovej cytometrie sa detegujú CD59- a CD55-negatívne bunky a stupeň defektu na červených krvinkách, granulocytoch a monocytoch)
 - Vyšetrenie voľného hemoglobínu a haptoglobínu v sére
 - Biochemické vyšetrenie (pečeňové testy, renálna funkcia, hladiny feritínu v sére, hladina kyseliny listovej)
 - Imunohematologické vyšetrenie (Coombsov test, test na protilátky proti granulocytom a trombocytom)
 - Koagulačný test vrátane D diméru a vyšetrenie trombofilných mutácií
 - Hamov test
- Z moču a sedimentu:
 - Dôkaz hemoglobínúrie, resp. hemosiderinúrie (hnedé sfarbenie moču spôsobené prítomnosťou hemosiderínu)
- Sternálna punkcia
 - Morfológia – na posúdenie celularity drene a vylúčenie MDS
 - chromozomálne vyšetrenie – vylúčenie chromozomálnych aberácií (najmä typických pre MDS)
- Trepanobiopsia kostnej drene

⁵ laktátdehydrogenáza

- Morfológia – na posúdenie celularity drene, vylúčenie MDS či infiltrácie malígnymi bunkami (z krvotvorných buniek alebo iných metastatických nádorov), posúdenie eventuálnej fibrózy drene
- Diferenciálna diagnostika (vylúčenie vrodených hemolytických anémií, anémie indukovanej toxínmi alebo liekmi, paroxyzmálnej chladovej hemoglobínúrie, mikroangiopatickej hemolytickej anémie a zriedkavej autoimunitnej hemolytickej anémie)

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa DR nie sú na Slovensku dostupné národné odporúčania na diagnostiku paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH), a preto sa štandardná diagnostická prax riadi medzinárodnými odporúčaniami. Diagnostický proces zahŕňa podrobné zhodnotenie anamnézy pacienta spolu s laboratórnymi testami na zistenie anémie, zvýšených hladín bilirubínu a LDH. Kľúčovým vyšetrením je FLAER prietoková cytometria, ktorá slúži na detekciu deficitu CD55 a CD59 na krvných bunkách [1].

Klinická odborníčka vo vstupe uviedla, že aktuálne je PNH u pacientov, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i v klinickej praxi diagnostikovaná na základe krvného obrazu, diferenciálneho leukogramu, retikulocytov, bilirubínu, LDH, haptoglobínu a priameho antiglobulínového testu.

Aliancia ZCH uviedla, že ochorenie je diagnostikované na základe trepanobiopsie kostnej drene. Celková diagnostika trvá 6 – 8 týždňov.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa stanoviska európskej spoločnosti pre transplantáciu krvi a kostnej drene (z angl. European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) medzi priority pri liečbe pacientov s PNH patrí normalizácia hladín hemoglobínu, zníženie hemolýzy, zmiernenie symptómov, zníženie rizika komplikácií, minimalizácia potreby transfúzií, zlepšenie kvality života a zníženie úmrtnosti u pacientov [10].

Podľa EBMT (2015) sa medzi liečbu/ spôsoby zmiernenia príznakov PNH radí [10, 11]:

- Podporná liečba – môže byť postačujúca u asymptomatických pacientov, ktorí nevykazujú prejavy ochorenia súvisiace s PNH.
 - Korekcia anémie – transfúzne podávanie erytrocytov, ktoré sa podáva okrem korekcie anémie aj na supresiu patologického klonu s udržiavaním individuálnej hodnoty hemoglobínu.
 - Suplementácia železa, folátov a vitamínu B12 na nahradenie strát a podporu tvorby erytrocytov
 - Liečba trombotických komplikácií: využívajú sa antikoagulancia, ako nízkomolekulárny heparín a warfarín. Ich použitie však môže byť rizikové, a preto sa predpisujú len pacientom s určitými rizikovými faktormi.
- Erytropoetín – podporuje tvorbu červených krviniek, čo môže znížiť potrebu krvných transfúzií a únavu. Avšak v niektorých prípadoch môže erytropoetín zhoršiť príznaky, a preto sa bežne nepoužíva.
- Liečba inhibítormi komplementu – u pacientov, kde je nedostatočná kontrola podpornou liečbou, s opakovanými atakmi masívnej hemolýzy, s trombotickými komplikáciami, s transfúznou dependenciou a známkami chronickej renálnej insuficiencie, či algickým syndrómom v oblasti brucha; u pacientov s hypoplastickou formou MDS môže slúžiť ako liečba 1. línie po zlyhaní podpornej liečby v kombinácii s erytropoetínom; liečivá:
 - Eculizumab (EKU), ravulizumab (RAVU) – inhibítory C5 zložky komplementu (C5i).
- Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (z angl. stem cell transplantation, SCT) – transplantácia od darcu a väčšinou sa udáva ako druhá možnosť po liečbe inhibíciou komplementu.

Hypoplastická forma PNH sa lieči ako aplastická anémia (podporná liečba, imunosupresíva, SCT).

Novšia aktualizácia podľa Červená kniha Českej hematologickej spoločnosti ČLS JEP (2024) [9] ako možnosť liečby uvádza navyše

- Kombinovanú imunosupresiu – alternatívna metóda liečby pri zlyhaní kostnej drene u pacientov, u ktorých nie je indikovaná SCT; antitymocyárny globulín+cyklosporín A+kortikosteroidy (nie je odporúčané dlhodobé užívanie kortikosteroidov).

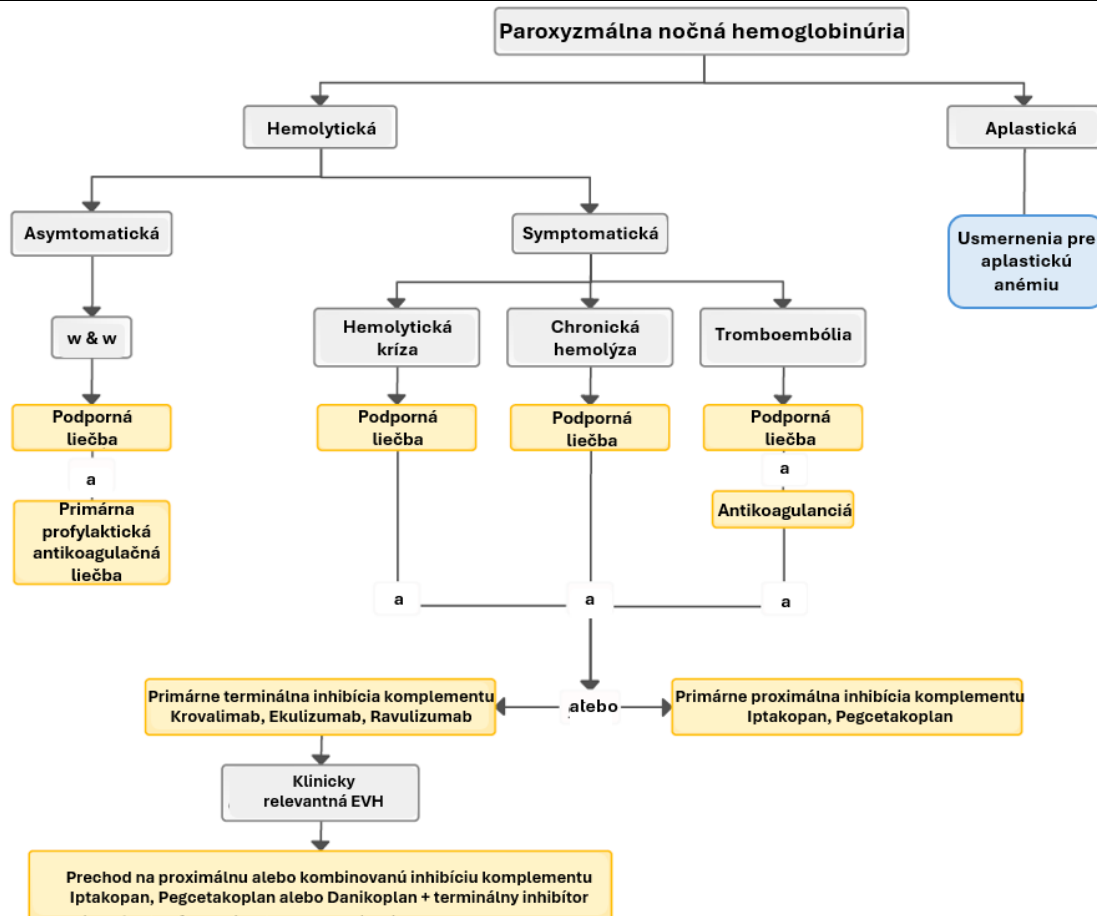
- Danikoplan, ktorý patrí medzi inhibítory komplementu a v súčasnosti sa používa v kombinácii s EKU alebo RAVU tam, kde nie je dostatočný efekt C5i a sú prítomné znaky EVH.
- Pegcetakoplan (PEG) – inhibítor C3 zložky komplementu u pacientov, ktorí dostatočne nereagujú na liečbu EKU/RAVU.

V Česku je SCT je indikovaná u pacientov s PNH a:

- s ťažkou pancytopéniou a zlyhaním kostnej drene smerom k aplastickej anémii
 - pri rozvoji MDS
 - so závažnou hemolýzou v 2. línii liečby u pacientov nereagujúcich na EKU
- Neodporúča sa u pacientov s prekonanou trombózou.

Schéma liečebného postupu u pacientov s PNH je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 1) [1, 2, 9].

Obrázok 1 Schéma liečby PNH.



w & w: z angl. watch and wait

Zdroj: [1]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku neexistujú národné postupy na manažment liečby pacientov s PNH, preto sa v praxi postupuje podľa medzinárodných odporúčaní [1, 2].

Podľa DR sú pacienti potrebujúci aktívnu liečbu, t. j. liečbu inhibítormi komplementu v 1. línii po zlyhaní BSC (v minulosti neboli C5i) liečení EKU (■ %) alebo RAVU (■ %) a v následných líniiach (po zlyhaní liečby C5i) sú liečení PEG (■ %). Liečivá EKU a RAVU nie sú kategorizované v indikácii PNH, časti pacientom je hradená liečba EKU/ RAVU na výnimku.

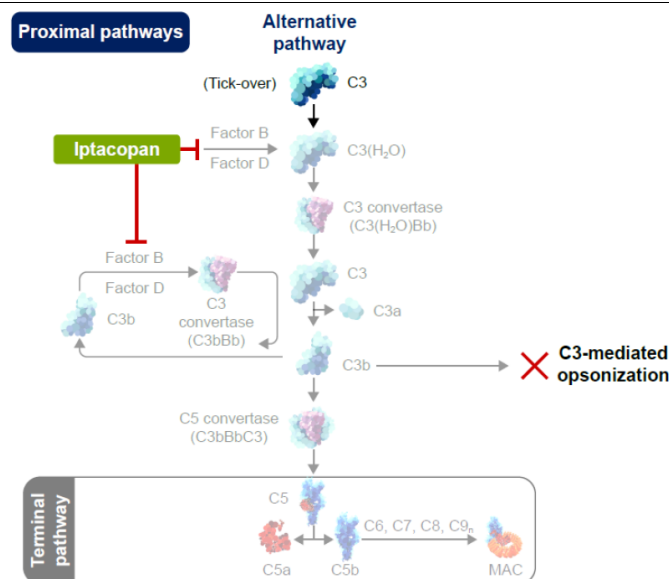
Klinická odborníčka vo vstupe potvrdila, že aktuálne pri liečbe PNH neexistujú národné štandardné postupy ani zaužívaná následná liečba. Ďalej uvádza ako používanú intervenciu pre pacientov, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i liečivo PEG.

Podľa Aliancie ZCH pacient absolvuje liečbu pod vedením hematológa, v rámci ktorej sa kontroluje krvný obraz, zrážanlivosť krvi a cytometria. Pacienti navštevujú lekára v závislosti od jeho stavu a liečby. Ak ide o stav s dialýzou, tak navštevuje aj nefrológa a dialyzačné oddelenie. Pacientom sú podávané lieky ako Fraxiparín/Clexane kvôli prevencii tromboembolických príhod, erytropoetín, chelatačné liečivá a v prípade splnenia indikačného obmedzenia aj C5i. Ďalej pacient podstupuje transfúzie krvi a krvných doštičiek.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Iptakopan (IPTA) je inhibítor proximálneho komplementu, t. j. blokuje proteín komplementového systému nazývaný „faktor B“. Inhibícia faktora B v alternatívnej dráhe komplementovej kaskády zabraňuje aktivácii C3 konvertázy a následnej tvorbe C5 konvertázy s cieľom kontrolovať C3 sprostredkovanú extravaskulárnu hemolýzu (EVH) a intravaskulárnu hemolýzu (IVH) sprostredkovanú terminálnym komplementom, čím sa má znížiť rozpad červených krviniek. Obrázok 2 znázorňuje predpokladaný mechanizmus účinku IPTA. Odporúčaná dávka je 200 mg užívaná perorálne dvakrát denne (spolu 2 tvrdé kapsuly lieku Fabhalta za deň). Keďže je PNH ochorenie vyžadujúce chronickú liečbu, vysadenie tohto lieku sa neodporúča, pokiaľ to nie je klinicky indikované, dôležité je dodržiavanie režimu dávkovania, aby sa minimalizovalo riziko prelomovej hemolýzy. U pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom, sa má liečba IPTA začať najneskôr 1 týždeň po poslednej dávke ekulizumabu a u pacientov, ktorí prechádzajú na liečbu z ravulizumabu, sa má liečba IPTA začať najneskôr 6 týždňov po poslednej dávke ravulizumabu [3, 12].

Obrázok 2: Mechanizmus účinku IPTA



MAC: membráno-lytický komplex

Zdroj: [1]

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Fabhalta v indikácii na liečbu dospelých pacientov s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu odporučil v 03/2024 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use). Liek Fabhalta bol registrovaný na európskej úrovni v 05/2024 pod číslom EMEA/H/C/005764. Fabhalta v spomínanej indikácii získal status lieku určeného na ojedinelé ochorenia pod číslom EU/3/20/2281 dňa 04.06.2021 [3].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [12]:

„Fabhalta je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s paroxysmálnou nočnou hemoglobínúriou (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH*) ktorí majú hemolytickú anémiu.“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Fabhalta nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal. NIHO nedisponuje informáciou, že je liek štandardne preplácaný nad rámec kategorizácie [13, 14, 15].

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE v 9/2024 vydal pozitívne odporúčanie na hradenie lieku Fabhalta v predmetnej indikácii, t.j u pacientov , ktorí v minulosti neboli liečení C5i aj u pacientov, ktorým zlyhala liečba C5i. Liečba je hrazená za podmienok poskytnutia dodatočnej zľavy DR [16].

Česko

V Česku nie je v predmetnej indikácii liek Fabhalta hrazený. DR zatiaľ nepodal žiadosť o úhradu z verejného zdravotného poistenia v Českej republike.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Fabhalta 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg pre predmetnú indikáciu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške maximálnej ceny vo verejnej lekární 34 802,45 €/balenie.

Od 01.01.2025 došlo na Slovensku k úprave DPH na lieky, čím sa maximálna cena vo verejnej lekární znížila na 33 220,52 €/balenie lieku Fabhalta 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg. Pri zachovaní úhrady, ktorú navrhuje DR, tak navrhovaná zľava predstavuje ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární, platnej od 01.01.2025.

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

Hrazená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s paroxysmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), ktorí majú hemolytickú anémiu.

Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: Hematológ (HEM)

Podľa klinickej odborníčky nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

Toto hodnotenie (138B) sa týka subpopulácie pacientov, ktorým zlyhala liečba C5i (hladina hemoglobínu bola <10,5 g/dl aj po minimálne 3 mesiacoch liečby).

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, v populácii pacientov, ktorým zlyhala liečba C5i (hladina hemoglobínu bola <10,5 g/dl aj po minimálne 3 mesiacoch liečby) (Populácia B), NIHO považuje za relevantný komparátor liečivo PEG.

PEG je C3 inhibítor, t. j. s vysokou afinitou sa viaže na proteín komplementu C3 a jeho aktivačný fragment C3b, čím reguluje štiepenie C3 a generáciu „downstreamových“ efektorov aktivácie komplementu, a teda vykazuje rozsiahlu inhibíciu komplementovej kaskády. To má znížiť rozpad červených krviniek. Liečivo je podávané formou subkutánnej infúzie. Odporúčaná dávka 1 800 mg PEG sa podáva dvakrát týždenne v 1. deň a 4. deň každého liečebného týždňa [1, 17]. Na Slovensku je PEG kategorizovaný a liečba PEG sa môže indikovať dospelým pacientom

s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), u ktorých bola hodnota hemoglobínu < 10,5 g/dl aj po minimálne 3 mesiace trvajúcej liečbe inhibítorom C5 [18].

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

S komparátorom navrhnutým DR pre populáciu B súhlasíme. Zdôvodnenie výberu komparátora a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa prieskumu DR má ■ % zastúpenie v slovenskej praxi pre populáciu B danej indikácie PEG.
- Klinická odborníčka uviedla PEG ako jediný komparátor v populácii B.
- V súčasnosti nie je na Slovensku na liečbu PNH v danej línii kategorizovaný žiadny liek okrem PEG.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia pre Populáciu B, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory liečivá danikopan, EKU a RAVU.

Danikopan je indikovaný ako prídavná liečba k RAVU alebo EKU [19] a zároveň danikopan nie je na SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI [20]. EKU a RAVU síce nie sú na Slovensku kategorizované [13], avšak sú používané v prvej línii liečby (Populácia A), v tzv. výnimkovom režime v zmysle § 88 Zákona 363/2011. Podľa SPC [21, 22] nemajú obmedzenú líniovosť, t. j. rovnako by sa mohli využívať aj vo vyšších líniiach liečby, avšak na základe vyjadrenia odborníčky v NIHO hodnotení lieku Ultomiris [2], je odporúčané zvýšenie dávky EKU pri jeho nedostatočnej efektivite, avšak zvyšovanie dávok je limitované množstvom balení schválených ZP. V dôsledku toho by sa pri nedostatočnej účinnosti očakávalo, že neexistujú ďalšie možnosti eskalácie dávky, a preto je potrebné zvážiť liečbu s iným mechanizmom účinku, napríklad PEG.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Klinickú účinnosť IPTA a PEG u pacientov po zlyhaní C5i považujeme za podobnú na základe ukotveného nepriameho porovnania, ktoré je upravené párovaním (z angl. anchored matching-adjusted indirect comparison, aMAIC). Liečba IPTA nepreukázala štatisticky významný prínos oproti liečbe PEG. Bezpečnostný profil IPTA je priaznivejší. Kvalita dôkazu o účinnosti IPTA oproti PEG je spojená s neistotou.

aMAIC porovnávalo dáta zo štúdie APPLY-PNH a PEGASUS. Štúdia APPLY-PNH bola kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3. Kontrolné rameno obsahovalo C5i, konkrétne ekulizumab (EKU) alebo ravulizumab (RAVU). Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie IPTA u pacientov s PNH a hemolytickou anémiou (Hb < 10 g/dl), ktorí mali aj napriek predchádzajúcej liečbe C5i anémiu. Štúdia PEGASUS bola kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť PEG v porovnaní s EKU u pacientov s PNH a hladinou hemoglobínu (Hb) nižšou ako 10,5 g/dl napriek predchádzajúcej liečbe EKU.

Mortalita nebola v štúdií APPLY-PNH sledovaná, ani v aMAIC porovnávaná.

V rámci morbidít mali v aMAIC pacienti liečení IPTA numericky [] potrebu transfúzie v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s OR []. **V aMAIC mali pacienti liečení IPTA numericky [] zmenu hladiny Hb** oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s rozdielom []. **Rozdiely v oboch ukazovateľoch neboli štatisticky významné.**

DR nepredložil porovnanie kvality života IPTA oproti PEG.

V rámci bezpečnosti bola liečba IPTA [] oproti PEG. V aMAIC mali pacienti v ramene s IPTA [] mieru SAE v porovnaní s pacientami v ramene PEG s [].

Hlavnou limitáciou štúdie APPLY-PNH je, že do nej boli zaradení iba pacienti po minimálne 6-mesačnej liečbe C5i, kým v klinickej praxi na Slovensku majú byť indikovaní na danú liečbu (PEG) už po 3-mesačnej liečbe C5i v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu.

DR predložil nepriame porovnania liečby IPTA a PEG typu neukotveného MAIC (z angl. unanchored MAIC, uMAIC) a aMAIC. V súlade s názorom anglického NICE považujeme za porovnanie s metodicky vyššou validitou aMAIC, a preto jeho použitie preferujeme pri stanovení účinnosti liečby. Avšak aj použitie aMAIC je (rovnako ako uMAIC) spojené s neistotou spojenou s extrémne malou vzorkou pacientov, ako aj s rozdielmi v populáciách, resp. v zložení liečby v porovnávaných štúdiách.

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

DR nepredložil RCT, ktorá by spĺňala kritériá definované v PICO a obsahovala vhodné rameno s komparátorom, t. j. ktorá by porovnávala IPTA a PEG. Do úvahy boli preto brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s PNH, u ktorých bol podávaný IPTA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. V danej populácii bola identifikovaná jedna štúdia, ktorá ako komparátor zahŕňala C5i, viď Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04558918	APPLY-PNH	IPTA	ECU RAVU	97 (62:35)	ukončená

IPTA – iptakopan; ECU – eculizumab; RAVU - ravulizumab

Zdroj: [23]

Pre porovnanie IPTA voči komparátoru PEG nebolo identifikované relevantné priame porovnanie v klinických štúdiách. DR nepriamo porovnáva IPTA s komparátorom PEG cez neukotvené MAIC porovnanie (angl. unanchored MAIC), v ktorom porovnáva účinnosť IPTA voči komparátoru v ukazovateľoch priemerný rozdiel v zmene Hb oproti východiskovej hodnote a pomer šancí podielu pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov.

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia APPLY-PNH [1, 23, 24]

Štúdia APPLY-PNH bola kontrolovaná, randomizovaná, nezaslepená, multicentrická štúdia fázy 3. Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie IPTA u pacientov s PNH a hemolytickou anémiou (Hb < 10 g/dl), ktorí aj napriek predchádzajúcej liečbe C5i v stabilnom dávkovacom režime najmenej 6 mesiacov pred randomizáciou naďalej trpeli anémiou. Kontrolné rameno obsahovalo C5i (EKU alebo RAVU).

Štúdia začala v januári 2021 a pozostávala z troch období:

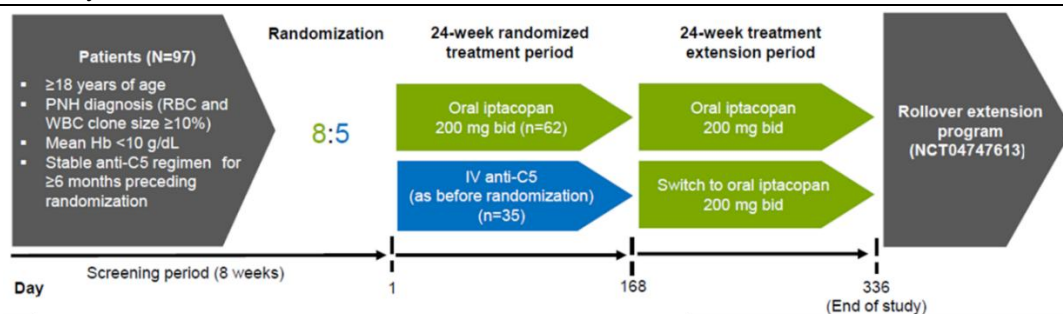
- 8-týždňové skríningové obdobie,
- 24-týždňové základné kontrolované obdobie pre hodnotenie účinnosti a bezpečnosti IPTA, kde boli pacienti randomizovaní buď na liečbu IPTA (62 pacientov) alebo na liečbu C5i (35 pacientov),
- 24-týždňové obdobie predĺženia liečby IPTA, počas ktorého dostávali všetci pacienti (aj tí ktorí v základnom kontrolovanom období dostávali liečbu C5i) na perorálnu liečbu IPTA v dávke 200 mg dvakrát denne.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu predchádzajúcej liečby C5i a podľa toho, či pacient podstúpil transfúziu erytrocytov v predchádzajúcich 6 mesiacoch. Pacienti užívali IPTA perorálne dvakrát denne (200 mg), zatiaľ čo C5i boli podávané intravenózne (EKU každé 2 týždne a RAVU každých 8 týždňov). Dizajn štúdie je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 3). Sponzorom štúdie bol DR (Novartis Europharm Limited).

V štúdiu APPLY-PNH boli zhodnotené dva primárne koncové ukazovatele:

- Zvýšenie hladiny hemoglobínu o najmenej 2 g/dl oproti východiskovej hodnote.
- Dosiahnutie hladiny hemoglobínu najmenej 12 g/dl.

Obrázok 3: Dizajn štúdie APPLY-PNH



RBC: erytrocyty; WBC: leukocyty

Zdroj: [1]

MAIC [1]

MAIC je štatistická technika používaná na porovnanie výsledkov liečby v rôznych štúdiách prostredníctvom párovania základných charakteristík pacientov. Cieľom MAIC predloženého DR bolo porovnať účinnosť IPTA voči komparátoru PEG v liečbe dospelých pacientov s PNH ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i.

MAIC môže byť ukotvené (z angl. anchored MAIC, aMAIC) alebo neukotvené (z angl. unanchored MAIC, uMAIC)⁶, pričom aMAIC sa používa, ak medzi štúdiami existuje spoločný komparátor a uMAIC sa aplikuje v prípadoch, keď nie je k dispozícii vhodný spoločný komparátor. Vzhľadom na vyššiu validitu je použitie aMAIC preferované medzi štúdiami, kde je dostupný vhodný spoločný komparátor [25].

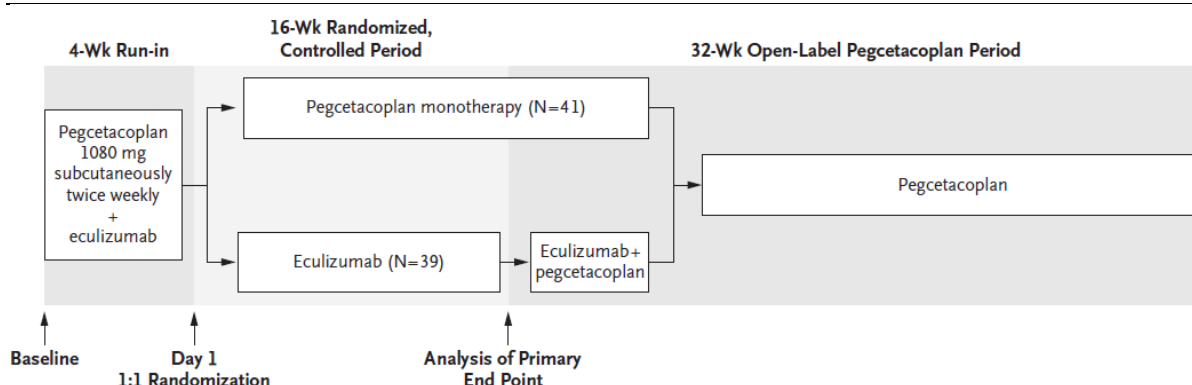
DR pôvodne uviedol len uMAIC porovnanie. Vo výzve č.1 sme žiadali DR o dodanie celého znenia reportov k nepriamym porovnaniam použitým vo farmako-ekonomickom rozbere, vrátane použitej metodiky a všetkých výsledkov. DR tento report dodal, v rámci ktorého bolo uvedené aj aMAIC porovnanie, ktoré reportujeme v kapitolách nižšie.

Zahrnuté štúdie

DR vykonal systematický prehľad literatúry s cieľom identifikovať relevantné štúdie, ktoré skúmali účinnosť a bezpečnosť iptakopanu a ďalších inhibítorov komplementu v cieľovej populácii. Do porovnania boli zaradené dve štúdie, ktoré spĺňali inklúzne kritériá: štúdia APPLY-PNH a publikované sumárne patientske dáta zo štúdie PEGASUS [26, 27].

Štúdia PEGASUS bola kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť PEG v porovnaní s komparátorom EKU u pacientov s PNH a hladinou hemoglobínu (Hb) nižšou ako 10,5 g/dl napriek predchádzajúcej liečbe EKU. Štúdia zahŕňala 80 (41 : 39) pacientov a trvala od 06/2018 do 08/2020. Štúdia pozostávala zo 4-týždňovej úvodnej fázy, počas ktorej všetci pacienti dostávali kombinovanú liečbu PEG a EKU (podľa SPC je v prípade prechodu pacienta z predchádzajúcej liečby C5i na liečbu potrebné konkomitantné podávanie C5i a pegcetacoplanu počas prvých štyroch týždňov). Nasledovala 16-týždňová kontrolovaná fáza, kde boli pacienti randomizovaní buď na liečbu PEG (41 pacientov) alebo na liečbu EKU (39 pacientov) a 32-týždňová fáza, kedy všetci pacienti dostávali PEG. Primárnym koncovým ukazovateľom bola priemerná zmena hladiny Hb od východiskovej hodnoty počas 16-týždňovej liečby PEG. Dizajn štúdie je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Dizajn štúdie PEGASUS



Zdroj: [27]

Metóda

V rámci MAIC boli definície koncových ukazovateľov a obdobie hodnotenia v štúdii APPLY-PNH zosúladené so štúdiou PEGASUS, pričom hodnotiace obdobie trvalo 140 dní, zahŕňajúc úvodných 28 dní a randomizované

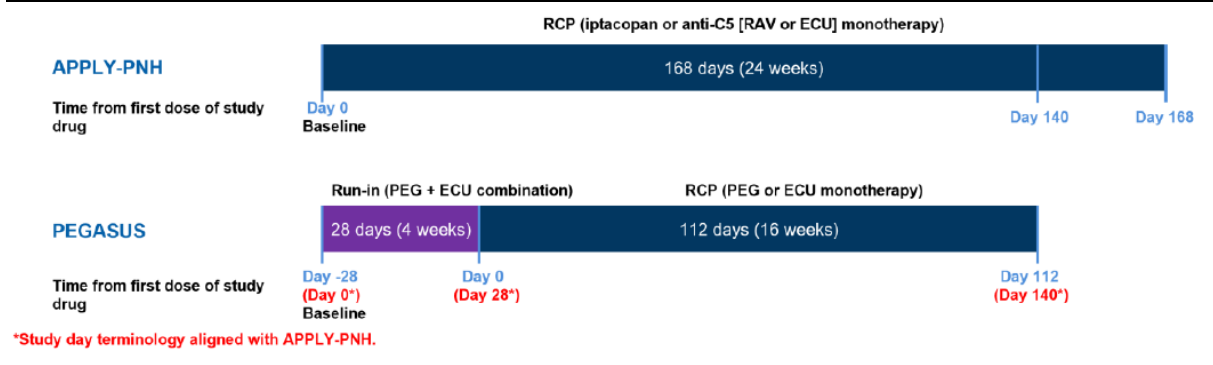
⁶ Ďalej skratka MAIC zahŕňa aMAIC aj uMAIC. Napr. „limitáciou MAIC je malá vzorka pacientov“ znamená, že malá vzorka je limitáciou v aMAIC aj uMAIC.

kontrolované obdobie trvajúce 112 dní. Z dát pre štúdiu APPLY-PNH boli vylúčení pacienti, ktorí nespĺňali kritériá PEGASUS (absolútny počet retikulocytov vyšší ako $1,0 \times \text{ULN}$, počet trombocytov nad $50\,000/\text{mm}^3$ a BMI menej ako $35\text{ kg}/\text{m}^2$). Následne boli pacienti z APPLY-PNH vážení podľa PEGASUS tak, aby zodpovedali hraničnému rozdeleniu podľa východiskového Hb, pohlaviu a podielu pacientov, ktorí boli bez transfúzie počas 12 mesiacov pred východiskovým stavom.

Sledoval sa priemerný rozdiel v zmene Hb oproti východiskovej hodnote a pomer šancí podielu pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov. Hodnotili sa 2 analýzy. V analýze A (v reporte k MAIC dodanom DR v rámci odpovede na výzvu č.1 považovaná za základný scenár) bola úprava vykonaná na základe troch charakteristík: východiskovej hladiny Hb, pohlavia a potreby transfúzie počas 12 mesiacov pred vstupným meraním. V analýze B zahŕňala úprava šesť charakteristík: východiskovú hladinu Hb, pohlavie, potrebu transfúzie počas 12 mesiacov pred vstupným meraním, absolútny počet retikulocytov pri skriningu, východiskovú hodnotu laktátdehydrogenázy a vek.

Keďže štúdie mali rôzne trvanie, pre účely MAIC boli zosúladené dĺžky oboch štúdií (Obrázok 5). Údaje zo štúdie APPLY-PNH boli hodnotené do 20 týždňov (140 dní) od randomizácie, čo zodpovedá celkovej dĺžke štúdie PEGASUS (20 týždňov) zahŕňajúcej 4-týždňovú úvodnú fázu a 16-týždňovú kontrolovanú fázu.

Obrázok 5 Grafické znázornenie zosúladenia dĺžky štúdií APPLY-PNH a PEGASUS pre účely ITC



Zdroj: [1, odpoveď na výzvu č.1]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita nebola sledovaná v štúdiu APPLY-PNH, ani v MAIC v rámci hodnotenia klinickej účinnosti.

Morbidity [1, 23, 24]

Podiel pacientov so zvýšením hladiny Hb oproti východiskovej hodnote o ≥ 2 g/dl bez transfúzie erytrocytov bol v štúdiu APPLY-PNH jedným z dvoch primárnych ukazovateľov. Zvýšenie hladiny hemoglobínu je definované ako zvýšenie hladiny hemoglobínu oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl pri troch zo štyroch meraní vykonaných počas návštev v posledných šiestich týždňoch (medzi 126. a 168. dňom) základného kontrolovaného obdobia štúdie bez potreby transfúzie červených krviniek medzi 14. a 168. dňom.

Podiel pacientov s dosiahnutou hladinou Hb ≥ 12 g/dl bez transfúzie erytrocytov bol v štúdiu APPLY-PNH jedným z dvoch primárnych ukazovateľov. Dosiahnutá hladina hemoglobínu je definovaná ako hladina hemoglobínu ≥ 12 g/dl pri troch zo štyroch meraní vykonaných počas návštev v posledných šiestich týždňoch (medzi 126. a 168. dňom) základného kontrolovaného obdobia štúdie bez potreby transfúzie červených krviniek medzi 14. a 168. dňom.

Podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov bol v štúdiu APPLY-PNH jedným zo sekundárnych ukazovateľov a zároveň bol sledovaný v MAIC. Medzi pacientov, ktorí mali potrebu transfúzie, boli zaradení pacienti, ktorí transfúziu dostali, alebo mali hladinu Hb ≤ 9 g/dl s prítomnosťou príznakov vyžadujúcich transfúziu alebo mali Hb ≤ 7 g/dl bez ohľadu na prítomnosť príznakov vyžadujúcich transfúziu.

Zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote bola v štúdiu APPLY-PNH jedným zo sekundárnych ukazovateľov a zároveň bola sledovaná v MAIC. Zmena bola v štúdiu APPLY-PNH sledovaná ako priemer zmeny medzi 126. a 168. dňom základného kontrolovaného obdobia štúdie. Aby sa vylúčil vplyv transfúzií, v prípade, že pacient podstúpil transfúziu, hodnoty Hb 30 dní po transfúzii boli vylúčené.

Kvalita života [1]

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

Hodnoty utilít EQ-5D-3L boli odvodené zo zozbieraných odpovedí EQ-5D-5L. Pacienti v štúdiu APPLY-PNH vyplňali dotazník EQ-5D na prvý deň štúdie (východiskový stav) a pri každej následnej návšteve (t. j. v 14., 42., 84., 126., 140., 154. a 168. deň). Hodnoty utilít EQ-5D-3L sa vypočítali na základe odpovedí zozbieraných dotazníkom EQ-5D-5L. DR uvádza, že na zlepšenie presnosti modelovania sa údaje zo štúdie APPLY-PNH zlúčili s údajmi zo štúdie APPOINT-PNH (medzinárodná, multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia fázy 3, v ktorej sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť perorálnej monoterapie iptakopanom podávaným dvakrát denne u dospelých pacientov s klasickou PNH, ktorí neboli v minulosti liečení C5i [28]), aby sa zvýšila veľkosť vzorky.

MAIC neporovnával výsledky kvality života.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie [1, 23, 24]

Do štúdie APPLY-PNH boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s PNH. Ďalšie inklúzne a exklúzne kritériá sa nachádzajú v tabuľke nižšie (Tabuľka 5). Všetci pacienti boli v liečení najmenej 6 mesiacov pred randomizáciou pomocou EKU alebo RAVU.

Tabuľka 5: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdiu APPLY-PNH

Kľúčové inklúzne kritéria	Kľúčové exklúzne kritéria
<ul style="list-style-type: none"> Dospelí s diagnózou PNH potvrdenou vysokocitlivou prietokovou cytometriou s veľkosťou PNH klonu ≥ 10 % Liečba C5i v trvaní ≥ 6 mesiacov pred randomizáciou Hladina Hb < 10 g/dL Očkovanie proti Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae a Haemophilus influenzae 	<ul style="list-style-type: none"> Pacienti so stabilnou dávkou ekulizumabu s dávkovacím intervalom 11 dní alebo kratším, alebo pacienti so stabilnou dávkou ravulizumabu s dávkovacím intervalom kratším ako 8 týždňov Známy alebo predpokladaný dedičný nedostatok komplementu pri skríningu Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek v anamnéze Pacienti s laboratórnym dôkazom zlyhávania kostnej drene Aktívna systémová bakteriálna, vírusová alebo plesňová infekcia počas 14 dní pred prvým podaním lieku Anamnéza opakovaných invazívnych infekcií spôsobených opuzdrenými organizmami, napr. meningokokom alebo pneumokokom Závažné súbežné komorbidity; napr. závažné ochorenia obličiek, závažné srdcové ochorenia, závažné pľúcne ochorenia (napr. závažná pľúcna hypertenzia) alebo ochorenia pečene (napr. aktívna hepatitída)

Zdroj: [1]

Opis populácie zo štúdií [1, 24]

Do štúdie APPLY-PNH bolo zaradených 97 pacientov s pretrvávajúcou anémiou napriek liečbe C5i. 62 pacientom bol podávaný IPTA a 35 pacientov pokračovalo v liečbe C5i počas 24 týždňov. 58 % pacientov podstúpilo transfúziu v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou. Priemerná východisková hladina Hb u pacientov bola $8,9 \pm 0,9$ g/dl (tab. Ďalšie charakteristiky pacientov v štúdiu APPLY-PNH sú uvedené nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Charakteristika pacientov v štúdiu APPLY-PNH

Charakteristiky	C5i (n=35)	IPTA (n=62)
Vek – roky, priemer \pm SD	49,8 \pm 16,7	51,7 \pm 16,9
Počet žien (%)	24 (69)	43 (69)
Rasa – počet (%)		
Europidná	26 (74)	48 (77)
Mongoloidná	7 (20)	12 (19)
Negroidná	2 (6)	2 (3)
Index telesnej hmotnosti		
Priemer \pm SD	26,9 \pm 6,3	24,9 \pm 5,0
Medián (rozsah)	25,2 (16,2–51,1)	23,5 (17,7–39,4)
Čas od stanovenia diagnózy – roky, priemer \pm SD	13,5 \pm 10,9	11,9 \pm 9,8
Priemerné trvanie liečby C5i – roky, priemer \pm SD	4,2 \pm 3,9	3,8 \pm 3,6
Liečba C5i počas 6 mesiacov pred randomizáciou - počet (%)		
Ekulizumab	23 (66)	40 (65)
Ravulizumab	12 (34)	22 (35)
Transfúzie erytrocytov počas 6 mesiacov pred randomizáciou		
Počet pacientov (%)	21 (60)	35 (56)
Priemerný počet transfúzií \pm SD	4,0 \pm 4,3	3,1 \pm 2,6
Medián počtu transfúzií (rozsah)	2 (1–19)	2 (1–13)
Hladina Hb v g/dl		
Priemer \pm SD	8,9 \pm 0,9	8,9 \pm 0,7
Medián (rozsah)	9,0 (6,2–9,9)	9,0 (6,8–10,0)
FACIT-Fatigue skóre		
Priemer \pm SD	30,8 \pm 11,5	34,7 \pm 9,8
Medián (rozsah)	32 (10–50)	35 (11–52)
Absolútny počet retikulocytov $\times 10^9/l$		
Priemer \pm SD	190,6 (80,9)	193,2 (83,6)
Medián (rozsah)	160 (90–412)	177 (51–563)
LDH – U/l		
Priemer \pm SD	272,7 \pm 84,8	269,1 \pm 70,1
Medián (rozsah)	261 (133–562)	268 (150–539)
LDH $>1,5 \times$ ULN - počet (%)	3 (9)	4 (6)
Celkový bilirubín – μ mol/l		
Priemer \pm SD	31,8 \pm 20,3	31,6 \pm 30,5
Medián (rozsah)	28 (6–106)	25 (7–169)
Celková veľkosť populácie PNH erytrocytov - %		
Priemer \pm SD	57,4 \pm 29,7	64,6 \pm 27,5
Medián (rozsah)	52,8 (9,8–99,4)	66,0 (10,6–99,9)
C3d+ PNH erytrocyty - %		
Priemer \pm SD	17,5 \pm 12,2	19,2 \pm 16,1
Medián (rozsah)	14,2 (1,8–51,2)	14,5 (0,0–71,8)

Celková veľkosť populácie PNH granulocytov - %		
Priemer ± SD	93,1 ± 7,9	94,4 ± 8,8
Medián (rozsah)	96,2 (65,8–100,0)	98,1 (56,5–100,4)
História závažných nežiaducich cievnych udalostí – počet (%)	10 (29)	12 (19)
História ≥1 udalosti aplastickej anémie – počet (%)	5 (14)	9 (15)

FACIT: z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; ULN: horná hranica normy

Zdroj: [1]

Vážené východiskové charakteristiky pacientov v rámci MAIC sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Efektívna veľkosť vzorky (angl. effective sample size, ESS), t. j. veľkosť vzniknutej populácie pri adjustácii pomocou MAIC, bola na úrovni 16 v analýze A a 15 v analýze B.

Tabuľka 7: MAIC analýza – Vážené východiskové charakteristiky pacientov liečených IPTA vs PEG

	IPTA vážená analýza A (ESS = 16)	IPTA vážená analýza B (ESS = 15)	PEG (n = 41)
Hb (g/ dl); priemer (SD) ⁷	■	8,7 (1,1)	8,7 (1,1)
pohlavie, počet žien (%)	■	27,1 (66)	27 (65,9)
počet pacientov bez transfúzie 12 mesiacov pred vstupom (%)	■	9,9 (24,0)	10 (24,4)
ARC ⁸ (10 ⁹ /l); priemer (SD)	■	217,6 (76,3)	217,5 (75,0)
LDH ⁹ (U/L); priemer (SD)	■	257,5 (73,5)	257,5 (97,6)
vek; priemer (SD)	■	50,2 (16,5)	50,2 (16,3)

Zdroj: [1; 29 s.80]

4.2.4 Čas analýzy dát

Štúdia APPLY-PNH sa začala 25.01.2021. DR pracuje s výsledkami na základe analýzy zberu údajov (z angl. data cut-off, DCO) z 26.09.2022, ktoré vstupujú aj do MAIC. Štúdia PEGASUS sa začala 16.04.2018. Do MAIC vstupujú dáta štúdie PEGASUS z výsledkov publikovaných v 03/2021.

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola sledovaná v štúdiu APPLY-PNH, ani v MAIC v rámci hodnotenia klinickej účinnosti.

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Podiel pacientov so zvýšením hladiny Hb oproti východiskovej hodnote o ≥2 g/dl bez transfúzie erytrocytov [1, 24]

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa účinnosti v štúdiu APPLY-PNH sú na obrázku nižšie (Obrázok 6). 51 pacientov (82 %; 95 % CI 73 – 90) zaznamenalo zvýšenie hladiny Hb aspoň o 2 g/dl bez potreby transfúzie v ramene IPTA. V skupine pacientov liečených C5i nebol zaznamenaný žiadny prípad zvýšenia Hb aspoň o 2 g/dl (2 %; 95 % CI 1 – 4).

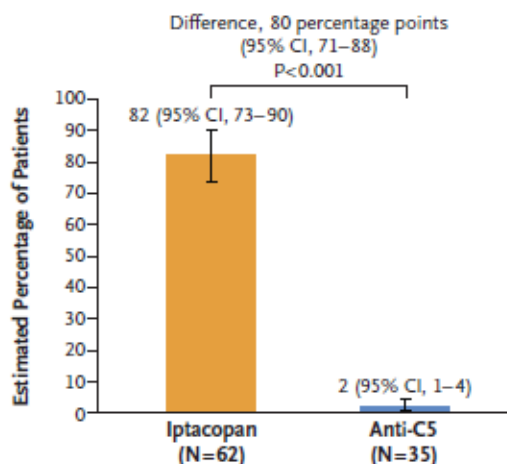
⁷ štandardná odchýlka, z angl. standard deviation

⁸ Absolútny počet retikulocytov, z angl. Absolute Reticulocyte Count

⁹ laktátdehydrogenáza

Obrázok 6: Zmeny v hladine hemoglobínu v štúdiu APPLY-PNH: zvýšenie Hb oproti východiskovej hodnote

Increase from Baseline in Hemoglobin of ≥ 2 g/dl between Days 126 and 168 of APPLY-PNH (primary end point)



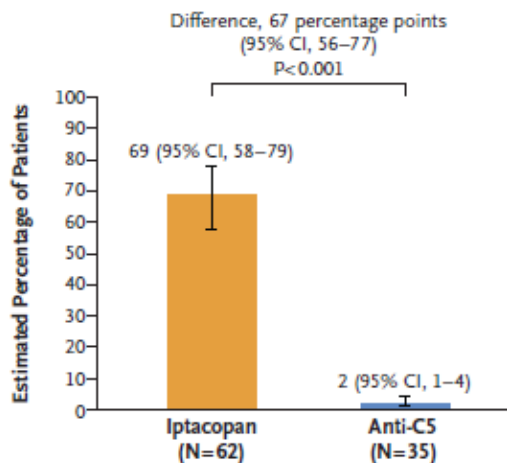
Zdroj: [24]

Podiel pacientov s dosiahnutou hladinou Hb ≥ 12 g/dl bez transfúzie erytrocytov [1, 24]

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa účinnosti v štúdiu APPLY-PNH sú na obrázku nižšie (Obrázok 7). V ramene IPTA dosiahlo hladinu Hb ≥ 12 g/dl 42 pacientov (69 %; 95 % CI: 58 – 79) bez potreby transfúzie. V ramene C5i nebola dosiahnutá táto hladina u žiadneho pacienta (2 %; 95 % CI 1 – 4).

Obrázok 7: Zmeny v hladine hemoglobínu v štúdiu APPLY-PNH: podiel pacientov s hladinou Hb ≥ 12 g/dl

Hemoglobin ≥ 12 g/dl between Days 126 and 168 of APPLY-PNH (primary end point)



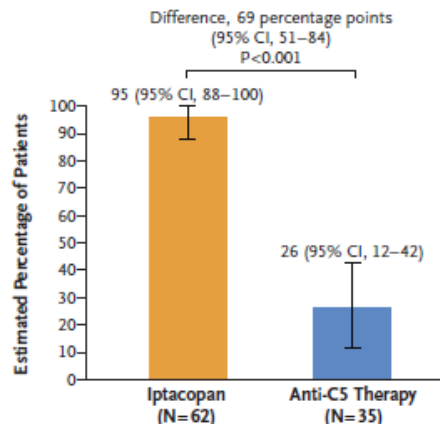
Zdroj: [24]

Podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov [1, 24]

V štúdiu APPLY-PNH sa potreba transfúzie medzi 14. a 168. dňom vyskytla u menšieho počtu pacientov v ramene IPTA (Obrázok 8). V štúdiu APPLY-PNH u 95 % pacientov v ramene IPTA nebolo potrebné podanie transfúzie (95 % CI: 88 – 100), pričom v ramene C5i to bolo 26 % pacientov (95 % CI: 12 – 42).

Obrázok 8: Vyhodnotenie potreby transfúzie u pacientov v štúdiu APPLY-PNH

Transfusion Avoidance between Days 14 and 168 of APPLY-PNH

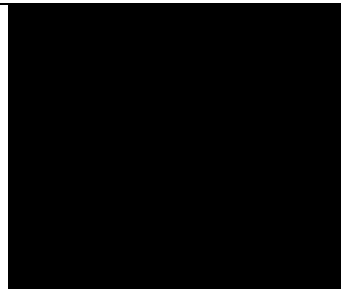


Zdroj: [24]

V aMAIC mali pacienti liečení IPTA ■ potrebu transfúzie v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s OR, ■ v analýze A a ■ v analýze B. Rozdiely medzi ramenami neboli štatisticky významné.

V uMAIC mali pacienti liečení IPTA ■ potrebu transfúzie v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s OR ■ v analýze A a ■ v analýze B. Rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné. Vyhodnotenie potreby transfúzie v uMAIC analýze je na obrázku nižšie (Obrázok 9).

Obrázok 9: Vyhodnotenie potreby transfúzie v analýze uMAIC



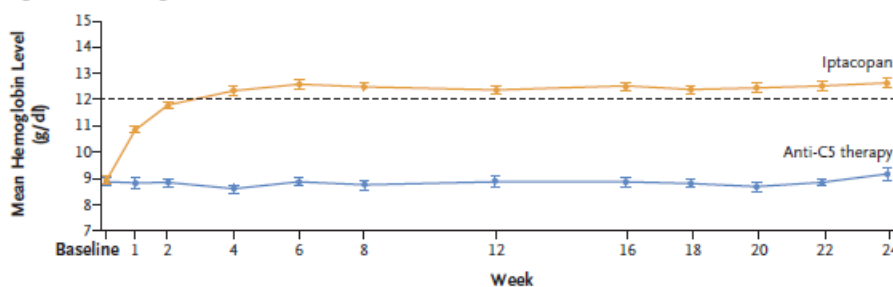
Zdroj: [1]

Zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote [1, 24]

V štúdiu APPLY-PNH bola po 24 týždňoch metódou najmenších štvorcov zistená priemerná zmena Hb oproti východiskovej hodnote, ktorá bola 3,6 g/dl (95 % CI 3,3 – 3,9) u pacientov liečených IPTA, zatiaľ čo u pacientov na liečbe C5i bola priemerná zmena -0,06 g/dl (95 % CI: -0,5 – 0,3). Bez ohľadu na transfúziu erytrocytov boli v štúdiu APPLY-PNH priemerné hladiny Hb počas 24 týždňov 12,6 g/dl v ramene IPTA a 9,2 g/dl v ramene C5i (Obrázok 10).

Obrázok 10: Hladina Hb v štúdiu APPLY-PNH

Hemoglobin Level through Week 24 in APPLY-PNH



Patients with Available Data

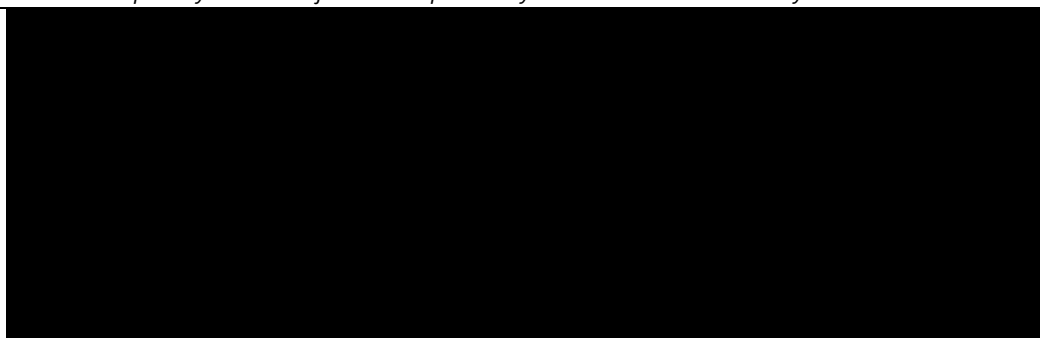
	Baseline	1	2	4	6	8	12	16	18	20	22	24
Iptacopan	62	61	59	60	59	59	60	59	59	59	57	61
Anti-C5 therapy	35	29	27	32	32	31	33	28	34	32	32	34

Zdroj: [24]

V aMAIC mali pacienti liečení IPTA [redacted] zmenu hladiny Hb oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s rozdielom [redacted] v analýze A. V analýze B mali pacienti liečení IPTA [redacted] zmenu hladiny Hb oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s rozdielom [redacted], rozdiely neboli štatisticky významné.

V uMAIC mali pacienti liečení IPTA [redacted] zmenu hladiny Hb oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG s rozdielom [redacted] v analýze A a [redacted] v analýze B. Rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné. Zmena oproti východiskovej hodnote a priemerný rozdiel v hladine Hb je na obrázku nižšie (Obrázok 11).

Obrázok 11: Zmena oproti východiskovej hodnote a priemerný rozdiel v hladine Hb v analýze uMAIC



Zdroj: [1]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D-5L [1]

DR v žiadosti o súčinnosť č. 1 dodal výsledky kvality života na základe dotazníka EQ-5D, ktoré reportujeme v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Priemerná zmena v kvalite života počas 24 týždňov trvania štúdie bola [redacted] v ramene IPTA a [redacted] v ramene C5i.

Tabuľka 8: Priemerné hodnoty kvality života v klinickej štúdiu APPLY-PNH na základe dotazníka EQ-5D pri jednotlivých návštevách

Návšteva (deň)	IPTA	C5i
1	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]
42	[redacted]	[redacted]
84	[redacted]	[redacted]
126	[redacted]	[redacted]

140			
154			
168			

Zdroj: [DR, odpoveď na žiadosť o súčinnosť č. 1]

Predložený MAIC neobsahoval porovnanie výsledkov kvality života voči komparátorom.

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť IPTA bola hodnotená na základe klinickej štúdie APPLY-PNH, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE) boli zohľadnené pri syntéze dôkazov v MAIC. Keďže v štúdiu PEGASUS SAE počas úvodnej fázy kombinovanej liečby neboli pripisované konkrétne PEG, podiel pacientov so SAE bol vypočítaný len na základe udalostí, ktoré sa vyskytli počas kontrolovanej fázy štúdie PEGASUS (29. až 140. deň). Aby sa dosiahlo porovnateľné hodnotenie so štúdiou APPLY-PNH, SAE boli v MAIC boli hodnotené za rovnaké obdobie, teda od 29. do 140. dňa základnej fázy.

Hodnotené ukazovatele

Hlavnými ukazovateľmi bezpečnosti v štúdiu APPLY-PNH bola frekvencia SAE vznikajúcich pri liečbe a nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE), ktoré sa objavili počas 24-týždňového sledovania počas liečby.

AE boli definované ako akékoľvek nežiaduce udalosti medicínskeho charakteru v klinickej v štúdiu. AE preto môžu, ale nemusia byť spojené s použitím intervencie.

SAE boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekárske alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1]

Výskyt AE v štúdiu APPLY-PNH počas 24-týždňového sledovania je uvedený nižšie (Tabuľka 9). U dvoch pacientov boli zaznamenané závažné infekcie: pacient liečený IPTA mal infekciu močových ciest a pacient liečený C5i mal bakteriálnu artritídu, ktorá viedla k sepse. V štúdiu APPLY-PNH neboli zaznamenané žiadne úmrtia. Žiadna z AE nevedla k ukončeniu liečby, s výnimkou jedného prípadu, keď prišlo k prerušeniu liečby IPTA z dôvodu tehotenstva.

Tabuľka 9: AE v základnom 24-týždňovom období štúdie APPLY-PNH

Udalosť	APPLY-PNH	
	C5i (N=35) počet pacientov (%)	IPTA (N=62) počet pacientov (%)
Akákoľvek nežiaduca udalosť	28 (80)	51 (82)
Závažnosť		
Mierne	13 (37)	20 (32)
Stredne ťažké	12 (34)	28 (45)
Ťažké (severe)	3 (9)	3 (5)
Udalosti, ktoré sa vyskytli u ≥ 4 pacientov		
Bolesť hlavy	1 (3)	10 (16)
Hnačka	2 (6)	9 (15)
Nazofaryngitída	2 (6)	7 (11)
Nevoľnosť	1 (3)	6 (10)
Artralgia	1 (3)	5 (8)

COVID-19	9 (26)	5 (8)
Infekcia močových ciest	1 (3)	5 (8)
Abdominálna bolesť	1 (3)	4 (6)
Zvýšenie hladiny LDH	3 (9)	4 (6)
Závraty	0	4 (6)
Infekcia horných dýchacích ciest	3 (9)	2 (3)
Prelomová hemolýza	6 (17)	2 (3)

Zdroj: [1]

SAE sa vyskytli pri IPTA u 9,7 % pacientov, zatiaľ čo pri PEG to bolo u 17,1 % pacientov. AE súvisiace s liečbou podľa štúdie PEGASUS sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 9). Neboli pozorované žiadne úmrtia súvisiace s liečbou. Najčastejšími AE v ramene s PEG boli reakcie na očkovanie (37 %) a hnačka (22 %).

Obrázok 12: Výsledky bezpečnosti v štúdiu PEGASUS

Event	Pegcetacoplan (N=41)	Ecilizumab (N=39)
	no. of patients (%)	
Any adverse event occurring during treatment	36 (88)	34 (87)
Adverse event in >5% of patients in either group		
Injection-site erythema	7 (17)	0
Injection-site reaction	5 (12)	0
Injection-site swelling	4 (10)	0
Asthenia	3 (7)	3 (8)
Injection-site induration	3 (7)	0
Fatigue	2 (5)	6 (15)
Pyrexia	2 (5)	2 (5)
Vaccination-site pain from any vaccine*	0	2 (5)
Back pain	3 (7)	4 (10)
Pain in arms or legs	3 (7)	1 (3)
Diarrhea	9 (22)	1 (3)
Abdominal pain	5 (12)	4 (10)
Nausea	2 (5)	2 (5)
Vomiting	0	3 (8)
Viral upper respiratory tract infection	2 (5)	2 (5)
Hemolysis	4 (10)	9 (23)
Anemia	0	5 (13)
Headache	3 (7)	9 (23)
Dizziness	1 (2)	4 (10)
Hypertension	3 (7)	1 (3)
Dyspnea	1 (2)	2 (5)
Oropharyngeal pain	0	2 (5)
Hyperbilirubinemia	0	2 (5)
Anxiety	1 (2)	2 (5)
Insomnia	0	2 (5)
Palpitations	0	2 (5)
Chromaturia	0	2 (5)
Serious adverse events occurring during treatment		
Any	7 (17)	6 (15)
Occurring in >1 patient in the pegcetacoplan group		
Hemolysis	2 (5)	1 (3)

*Pacienti museli absolvovať očkovanie proti meningokoku, pneumokoku a Haemophilus influenzae v priebehu 2 rokov pred podaním prvej dávky pegcetacoplanu alebo do 14 dní po prvej dávke.

Zdroj: [27]

V MAIC v analýze A v ramene s IPTA ■ percento pacientov so SAE na ■ %. Pacienti v ramene s IPTA mali ■ mieru SAE v porovnaní s pacientami v ramene PEG v aMAIC s OR ■ a v uMAIC s OR ■.

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

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Podľa SPC je odporúčaná dávka je 200 mg užívaná perorálne dvakrát denne a zdravotnícki pracovníci majú poučiť pacientov o dôležitosti dodržiavania režimu dávkovania, aby sa minimalizovalo riziko hemolýzy. Rovnako má byť pacient poučený, aby v prípade vynechania dávky alebo dávok lieku užil jednu dávku čo najskôr a potom pokračoval v pravidelnom režime dávkovania. U pacientov, ktorí vynechajú viac po sebe nasledujúcich dávok, treba sledovať možné prejavy a príznaky hemolýzy.

Použitie IPTA môže zvyšovať pravdepodobnosť vzniku závažných infekcií spôsobeným opuzdrenými baktériami. Na zníženie tohto rizika je nevyhnutné, aby boli všetci pacienti očkovaní proti opuzdreným baktériám, najmä proti *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Odporúča sa tiež, aby pacienti dostali vakcínu proti *Haemophilus influenzae* typu B [12].

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita [16]

Pri hodnotení internej validity štúdie APPLY-PNH a MAIC sme vychádzali z hodnotenia externej pracovnej skupiny (angl. External Assessment Group, EAG) pre anglický NICE [16].

Klinická štúdia APPLY-PNH

Ukončenú randomizovanú klinickú štúdiu fázy 3 možno považovať za vhodnú pre zhodnotenie prínosu IPTA v populácii pacientov v minulosti liečených C5i, ktorým zlyhala liečba v porovnaní s C5i. Zdrojom neistoty môže byť, že štúdia APPLY-PNH bola otvorená, čo mohlo ovplyvniť subjektívne výsledky, ako sú únava a kvalita života súvisiaca so zdravím, keďže pacienti boli oboznámení s pridelenou liečbou. Avšak ďalšie ukazovatele, vrátane primárnych ukazovateľov, vychádzali z objektívnych meraní, takže riziko skreslenia je nízke. Zmena v kvalite života na liečbe IPTA bola sledovaná na základe dotazníka EQ-5D-5L. DR zlúčil údaje o kvalite života zo štúdie APPLY-PNH s údajmi zo štúdie APPOINT-PNH. Štúdia APPOINT-PNH hodnotila účinnosť a bezpečnosť IPTA u dospelých pacientov s PNH, ktorí boli v minulosti neliečení C5i. Tento postup mal za cieľ zväčšiť vzorku, avšak týmto spôsobom dochádza k zníženiu validity výsledkov, keďže populácie v štúdiách APPLY-PNH a APPOINT-PNH sa môžu výrazne líšiť.

EAG ďalej podotkla, že zo štúdie APPLY-PNH nie sú známe dôkazy o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti IPTA, keďže pacienti v štúdiu dostávali IPTA maximálne 48 týždňov [29, s.428]. Stotožňujeme sa s NICE, ktorý dospel k záveru, že IPTA je klinicky účinnejší porovnaní s C5i u pacientov s pretrvávajúcou anémiou po liečbe C5i [16].

MAIC porovnanie predložené DR

Výsledky predloženého MAIC porovnania považujeme za veľmi neisté.

Rozdiely vo východiskovej hladine Hb (Hb <10,0 g/dl v štúdiu APPLY-PNH oproti Hb <10,5 g/dl v štúdiu PEGASUS), ktoré nebolo možné v porovnaní plne zohľadniť, viedli k úpravám populácie, ktoré výrazne znížili veľkosti vzorky. ESS v ramene IPTA bola len 15, prípadne 16 pacientov, čo je považované za extrémne malú vzorku, ktorá môže zvyšovať riziko nepresností.

Výsledky získané pomocou aMAIC a uMAIC sa výrazne líšili, na čo poukázala aj EAG. aMAIC je v porovnaní s uMAIC preferovanou metódou, pokiaľ je medzi štúdiami dostupný vhodný spoločný komparátor, vzhľadom na jeho vyššiu validitu. EAG zároveň upozornila na nekonzistentnosť odhadov relatívnych účinkov na hladinu Hb a potreby transfúzie v uMAIC porovnaní, čím spochybnila presnosť týchto výsledkov. aMAIC nepreukázalo žiadne štatisticky významné rozdiely medzi IPTA a PEG. Naopak, výsledky získané pomocou uMAIC uprednostňovali IPTA pred PEG, aj keď obidve porovnania sa považujú podľa EAG za neisté [29, s.450].

DR pôvodne predložil len uMAIC. Vo výzve č.1 sme žiadali DR o dodanie celého znenia reportov k ITC použitým vo farmako-ekonomickom rozbere, vrátane použitej metodiky a všetkých výsledkov. DR tento report dodal, v rámci ktorého bolo uvedené aj aMAIC, ktoré preferovala externá pracovná skupina (angl. External Assessment Group, EAG) pre anglický NICE [16] a ktoré reportujeme v kapitolách vyššie. DR uviedol, že v prípade spoločného ramena C5i, resp. EKU, v porovnávaných štúdiách by tiež preferoval aMAIC. DR však následne zvolil uMAIC, keďže sú podľa neho dané ramená s EKU pre ukotvenie v aMAIC príliš odlišné, a to z nasledovných dôvodov:

- V štúdiu PEGASUS rameno s komparátorom C5i, t.j. EKU, zahŕňalo 4-týždňovú úvodnú fázu, počas ktorej pacienti dostávali PEG s EKU, po ktorom nasledovala monoterapia EKU (Obrázok 4). Naproti tomu v štúdiu APPLY-PNH pozostávalo rameno komparátora C5i výlučne z monoterapie EKU (alebo RAVU).

- V štúdiu PEGASUS po 4-týždňovej úvodnej fáze liečby kombináciou PEG + EKU v oboch ramenách prešli pacienti na liečbu monoterapiou PEG alebo EKU. Po nástupe na monoterapiu EKU sa stav pacientov po úvodnej fáze zhoršil (podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov, sa ■ z ■ % (počas 12 mesiacov pred vstupom do štúdie) na ■ % počas 16 týždňov po ukončení liečby PEG + EKU v úvodnej fáze). Podobné zhoršenie pri prechode z PEG + EKU na monoterapiu PEG nebolo pozorované. To podľa DR naznačuje, že účinok C5i/EKU na potrebu transfúzie a ďalšie ukazovatele súvisiace s anémiou mohol byť ovplyvnený predchádzajúcou liečbou PEG. V štúdiu APPLY-PNH k tomuto potenciálnemu vplyvu nedochádza, keď pacienti boli liečení iba monoterapiou C5i.

Podľa EAG DR nezdôvodnil, prečo v prípade ukotveného porovnania zvolil aMAIC a neuprednostnil napríklad ukotvené porovnanie pomocou štandardnej Bucherovej metódy. Bucherova metóda je považovaná za vhodnú metódu pri ukotvených porovnaníach, ak sú modifikátory účinku v štúdiách dobre vyvážené. EAG vykonala doplnkovú ukotvené porovnanie s použitím Bucherovej metódy kvôli lepšiemu odhadu účinku IPTA oproti PEG pre hodnotený ukazovateľ podielu pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov v analýze B. OR bol 1,43 (95 % CI 0,20 – 10,40), čo je ■ hodnota v porovnaní s aMAIC od DR. Ani Bucherova metóda, ani aMAIC nenaznačuje štatisticky významný rozdiel medzi IPTA a PEG [29, s.450]. Vzhľadom na podobné výsledky oboch ukotvených porovnaní NICE v hodnotení výsledkov klinickej účinnosti predložených DR preferoval aMAIC pred uMAIC.

Zároveň bol v štúdiu PEGASUS použitý komparátor EKU, zatiaľ čo v štúdiu APPLY-PNH boli pacienti liečení buď EKU alebo RAVU. Avšak keďže prínosy EKU a RAVU považujeme za podobné [2], tento rozdiel nepredstavuje výraznú limitáciu pri porovnávaní výsledkov oboch štúdií. V oboch štúdiách APPLY-PNH a PEGASUS bolo zaznamenané zhoršenie výsledkov niektorých parametrov v ramenách s C5i, ale v štúdiu PEGASUS bolo toto zhoršenie výraznejšie, čo naznačuje ťažší priebeh ochorenia u pacientov v PEGASUS. Relatívny rozdiel v účinnosti PEG voči komparátoru je dokonca v PEGASUS vyšší ako relatívny účinok IPTA v APPLY-PNH, čo sú ďalšie faktory, ktoré znižujú validitu použitia MAIC na stanovenie prínosu IPTA voči PEG.

Externá validita

Klinická štúdia APPLY-PNH

Štúdia nie je dostatočná pre porovnanie IPTA s PEG, nakoľko neobsahuje rameno s PEG. Ďalším zdrojom neistoty môže byť, že do štúdie APPLY-PNH boli zaradení iba pacienti, ktorí boli najmenej 6 mesiacov liečení C5i, čo sa môže odlišovať od klinickej praxe, keďže pacienti môžu byť indikovaní na liečbu PEG už po 3-mesačnej liečbe s C5i, ak sa neprejaví adekvátna odpoveď na liečbu. Zároveň neboli do štúdie zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať IPTA v klinickej praxi.

MAIC porovnanie predložené DR

Externá validita nepriameho porovnania je determinovaná štúdiami APPLY-PNH a PEGASUS, ktoré do nej vstupujú. Validita štúdie APPLY-PNH je diskutovaná vyššie. V štúdiu PEGASUS sme neidentifikovali významné limitácie v oblasti externej validity. Štúdia PEGASUS samotná nie je dostatočná pre porovnanie IPTA s PEG, nakoľko neobsahuje rameno s IPTA.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha dlhodobá, jednoramenná, multicentrická štúdia DR fázy 3 NCT04747613, ktorej cieľom je charakterizovať dlhodobú bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť iptakopanu v liečbe PNH, ktorej ukončenie je očakávané v 10/2027 [30]

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Najväčšou limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos IPTA a PEG považujeme v účinnosti na základe aMAIC za podobný. Liečba IPTA nepreukázala štatisticky významný prínos oproti liečbe PEG v skupine dospelých pacientov s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i. Bezpečnostný profil IPTA je priaznivejší, pacienti v ramene IPTA vykazovali menej SAE ako pacienti v ramene PEG. Kvalita dôkazu o účinnosti IPTA oproti PEG je spojená s určitou neistotou, nakoľko pochádza z nepriameho porovnania.

V štúdiu APPLY-PNH, kde bola porovnávaná liečba IPTA v populácii pacientov po zlyhaní liečby C5i (EKU alebo RAVU) s pretrvávajúcou anémiou a C5i, zaznamenalo zvýšenie hladiny Hb aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie v ramene IPTA 82 % (95 % CI: 73 – 90) pacientov. V ramene C5i nebol zaznamenaný žiadny prípad zvýšenia Hb aspoň o 2 g/dl (odhad DR: 2 %; 95 % CI: 1 – 4). Ďalej v ramene IPTA dosiahlo hladinu Hb \geq 12 g/dl 69 % (95 % CI: 58 – 79) pacientov bez potreby transfúzie. V ramene C5i nebola dosiahnutá táto hladina u žiadneho pacienta (odhadované percento DR: 2 %; 95 % CI: 1 – 4).

V štúdiu APPLY-PNH sa potreba transfúzie v kontrolovanej randomizovanej fáze štúdie vyskytla u menšieho počtu pacientov v ramene IPTA. 95 % pacientom v ramene IPTA nebolo potrebné podanie transfúzie (95 % CI: 88 – 100), zatiaľ čo v ramene C5i sa jednalo o 26 % pacientov (95 % CI: 12 – 42) bez potreby transfúzie. V prípade analýzy MAIC, ktorá porovnávala individuálne patientske dáta populácie zo štúdie APPLY-PNH váženej na populáciu zo štúdie PEGASUS, mali pacienti liečení IPTA potrebu transfúzie v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení PEG. V prípade uMAIC boli rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné, zatiaľ čo v prípade preferovaného aMAIC rozdiely medzi ramenami neboli štatisticky významné. Prehľad výsledkov uMAIC a aMAIC sa nachádza v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

V štúdiu APPLY-PNH bola po 24 týždňoch priemerná zmena Hb oproti východiskovej hodnote 3,6 g/dl (95 % CI: 3,3 – 3,9) v ramene IPTA, zatiaľ čo v ramene C5i bola priemerná zmena -0,06 g/dl (95 % CI: -0,5 – 0,3). Bez ohľadu na transfúziu erytrocytov boli v štúdiu APPLY-PNH priemerné hladiny Hb počas 24 týždňov 12,6 g/dl v ramene IPTA a 9,2 g/dl v ramene C5i. V uMAIC a v aMAIC (analýza A) mali pacienti liečení IPTA zmenu hladiny Hb oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi. V aMAIC (analýza B) ju mali pacienti liečení IPTA oproti pacientom, ktorí boli liečení PEG. Rozdiely v uMAIC boli štatisticky významné, zatiaľ čo v prípade preferovaného aMAIC rozdiely medzi ramenami neboli štatisticky významné. Prehľad výsledkov uMAIC a aMAIC sa nachádza v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Prehľad výsledkov ITC PEG vs. IPTA

	Zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote (bez ohľadu na transfúziu) (95 % CI)		Podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov (95 % CI)	
	Analýza A	Analýza B	Analýza A	Analýza B
IPTA (ESS = 16 pre analýzu A; ESS = 15 pre analýzu B)	■	■	■	■
PEG (N = 41)	2,37 (1,66; 3,08)		85,4 %	
ECU/RAVU APPLY-PNH (ESS = 18 pre analýzu A; ESS = 7 pre analýzu B)	■	■	■	■
ECU PEGASUS (N=39)	-1.47 (-2.78, -0.16)		15,4 %	
uMAIC				
IPTA vs. PEG	MD ■	MD ■	OR ■	OR ■
aMAIC				
IPTA vs. PEG	MD ■	MD ■	OR ■	OR ■

Pozn.: MD, z angl. mean difference, priemerný rozdiel. MD >0 naznačuje vyššiu účinnosť pre IPTA v porovnaní s PEG; OR >1 naznačuje vyššie šance pre IPTA v porovnaní s PEG

Zdroj: [1, po odpovedi na výzvu č.1]

DR nepredložil porovnanie kvality života IPTA oproti PEG.

AE akéhokoľvek stupňa sa v štúdiu APPLY-PNH pri liečbe IPTA vyskytli u 82 % populácie, zatiaľ čo v ramene C5i to bolo u 80 %. V štúdiu PEGASUS sa AE akéhokoľvek stupňa vyskytli u 88 % pacientov v ramene PEG a u 87 % pacientov v ramene ECU. Medzi najčastejšie AE v štúdiu APPLY-PNH patrili bolesť hlavy (16 % v ramene IPTA, 3 % v ramene C5i), hnačka (15 % v ramene IPTA, 6 % v ramene C5i), nazofaryngitída (11 % v ramene IPTA, 6 % v ramene C5i) a nevoľnosť (10 % v ramene IPTA, 3 % v ramene C5i). V štúdiu APPLY-PNH neboli zaznamenané žiadne úmrtia a žiadna z AE nevedla k ukončeniu liečby. V MAIC v analýze A, ramene s IPTA ■ percento pacientov so SAE na ■ %, čo znamená, že pacienti v ramene s IPTA mali ■ mieru SAE v porovnaní s pacientami v ramene PEG, OR ■.

Hlavnou limitáciou štúdie APPLY-PNH je, že do štúdie APPLY-PNH boli zaradení iba pacienti liečení najmenej 6 mesiacov C5i, čo sa môže odlišovať od klinickej praxe na Slovensku, keďže pacienti môžu byť indikovaní na liečbu PEG už po 3-mesačnej liečbe C5i v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu.

Výsledky MAIC porovnania považujeme za veľmi neisté a iba čiastočne indikatívne pre hodnotenú patientsku populáciu. MAIC porovnanie predstavuje dôkaz nízkej kvality na preukázanie komparatívnej účinnosti IPTA.

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 komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Liek Fabhalta pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu DR predložil analýzu užitočnosti nákladov (z angl. Cost-utility Analysis, CUA). V základnom scenári dosiahol liek Fabhalta voči PEG ICUR vo výške 100,9-tisíc €/QALY (■■■ QALY), pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 113,3-tisíc €/QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Z dôvodu predpokladu podobného klinického prínosu hodnoteného liečiva a komparátorov bola zvolená analýza minimalizácie nákladov (v angl. Cost-minimization Analysis, CMA).

Podľa NIHO nastavenia dosahuje IPTA rovnaké QALY ako PEG a inkrementálne náklady voči PEG vo výške ■■■ € pri požadovanej úhrade. Aby liek Fabhalta bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €/ balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 33 221 €/ balenie a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €/ balenie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

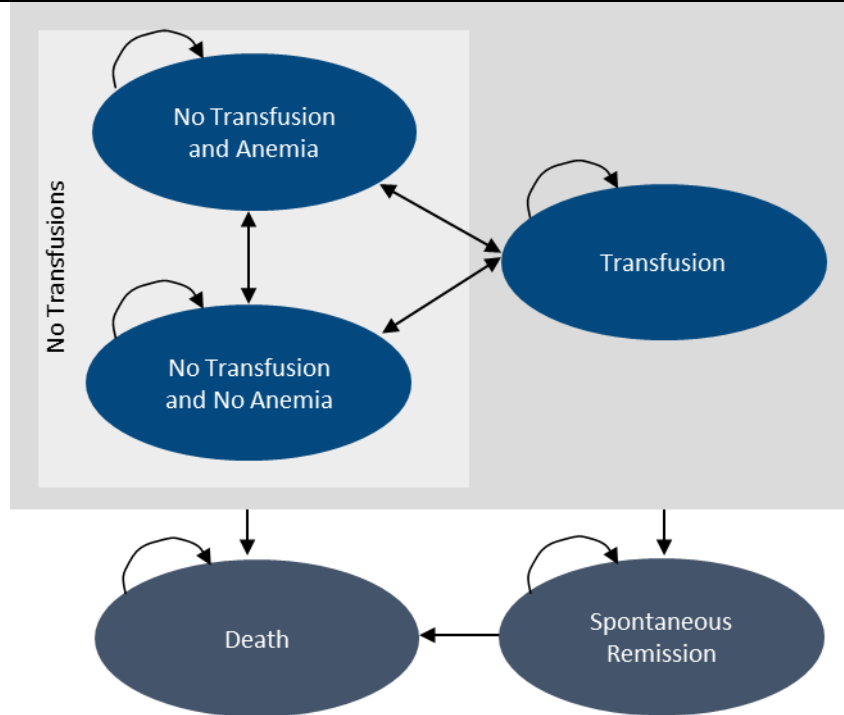
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) s analýzou užitočnosti nákladov (z angl. Cost-utility Analysis, CUA). Vzhľadom na nepreukázaný klinický prínos IPTA voči komparátoru PEG sme zvolili analýzu minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimization Analysis, CMA) a predpokladáme rovnaký klinický prínos IPTA a PEG. Z dôvodu voľby CMA sa k jednotlivým aspektom modelovania vyjadrujeme v skrátenej forme a iba v kontexte relevantných súvislostí s týmto typom analýzy.

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil semi-Markovov ekonomický model s CUA. FEM rozlišuje 5 vzájomne sa vylučujúcich stavov: bez transfúzie a s anémiou, bez transfúzie a bez anémie, transfúzia, spontánna remisia a smrť. Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 13). Model pre populáciu dospelých pacientov s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i, obsahuje komparátor PEG. Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont do veku 100 rokov (t.j. 49 rokov) a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 28 dní. DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Obrázok 13: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

Model predpokladá, že kombinácie prítomnosti anémie a potreby transfúzie odrážajú rôzne úrovne závažnosti ochorenia. V základnom scenári použil DR na definovanie anémie hraničnú hodnotu Hb < 10,5 g/dl podľa definície v štúdiu PEGASUS, pričom je možné použiť aj hodnotu Hb < 10,0 g/dl, čo bolo kritérium pre zaradenie do štúdie APPLY-PNH.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Hodnotenie na základe CUA **neakceptujeme a uprednostňujeme CMA**. Podrobnú argumentáciu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** hodnotenie IPTA s použitím CUA a preferujeme hodnotenie s použitím CMA. Tento postup sme zvolili, nakoľko IPTA nepreukázal štatisticky významné výsledky v porovnaní s PEG v preferovanej analýze aMAIC. Preto pre účely hodnotenia považujeme prínos IPTA a PEG za podobný. Zároveň kvalita klinického dôkazu je extrémne nízka, takže aj keď v porovnaní aMAIC vychádzala účinnosť IPTA v porovnaní s PEG numericky lepšie, v praxi sa nedá vylúčiť, že bude horšia. Podrobné hodnotenie účinnosti a bezpečnosti je uvedené v kapitole 4.3.2. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady IPTA voči PEG oproti základnému scenáru DR o 46,1-tisíc € a inkrementálne QALY znižuje na zanedbateľnú hodnotu.
 - Pri postupe formou CMA sme vo FEM pre komparátor PEG nastavili hodnoty účinnosti (prechodové pravdepodobnosti), kvalitu života, účinnosť následnej liečby a náklady a frekvenciu AE na hodnoty IPTA. Pri CMA sú zohľadnené náklady na lieky, následnú liečbu a liekový odpad. Náklady sú podrobne opísané v kapitole 5.2.6. Pri nastavení rovnakej účinnosti vo všetkých ramenách sú náklady na administráciu liečiv, monitoring ochorenia a náklady spojené so zdravím rovnaké pre všetky ramená, preto sme ich v rámci CMA nehodnotili.
- **Akceptujeme** typ modelu semi-Markovov model. Podobný model bol hodnotený aj v podaní NICE s rovnakými zdrojmi dát [16].
- **Akceptujeme** zvolený komparátor PEG.
- **Akceptujeme** 5 % ročnú diskontáciu na náklady aj prínosy, nakoľko použitá výška diskontnej sadzby je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- **Akceptujeme** dĺžku cyklu 28 dní.
- **Akceptujeme** celoživotný časový horizont.
- **Akceptujeme** hraničnú hodnotu anémie Hb < 10,5 g/dl, pričom rovnaké nastavenie bolo predložené aj v rámci NICE. EAG vyjadrila neistotu vzhľadom na to, že v štúdiu APPLY-PNH bola ako koncový ukazovateľ definovaná dosiahnutá hladina Hb ≥ 12 g/dl. FEM pritom definuje zdravotné stavy na základe hraničnej hodnoty Hb < 10,5 g/dl, zatiaľ čo inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie APPLY-PNH stanovovali hladinu

hemoglobínu < 10 g/dl. NICE po konzultácii s klinickými odborníkmi akceptoval definíciu anémie s hraničnou hodnotou Hb < 10,5 g/dl [16], s čím sa stotožňujeme.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

DR v základnom scenári vychádzal z uMAIC. Účinnosť IPTA vychádza zo štúdie APPLY-PNH, zatiaľ čo účinnosť PEG vychádza z publikovaných sumárnych patientskych dát zo štúdie PEGASUS. Účinnosť RAVU v následnej liečbe vychádza zo štúdie APPLY-PNH. Komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti sú založené na údajoch do 24. týždňa trvania štúdie APPLY-PNH.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité údaje o účinnosti a predpokladáme podobnú účinnosť IPTA a PEG. Na základe výsledkov z preferovaného aMAIC (nebola preukázaná vyššia účinnosť IPTA voči PEG). Avšak aj použitie aMAIC je spojené s neistotou (podrobná diskusia viď kapitola 4). Viac sa k modelovanej účinnosti vyjadrujeme v časti 5.2.4.
- Komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti sú k dispozícii iba pre 24 týždňov trvania štúdie APPLY-PNH, čo predstavuje neistotu. NICE preferoval použitie 48-týždňových údajov sledovania štúdie APPLY-PNH [16]. Vzhľadom na použitie CMA nepredpokladáme významný vplyv na výsledok analýzy nákladovej efektívnosti a akceptujeme nastavenie DR.

5.2.3 Populácia

Počiatkový vek v modeli je nastavený na 51 rokov (APPLY-PNH). Model pracuje s podielom mužov 30,9 %, v súlade so štúdiou APPLY-PNH. Model obsahuje aj informáciu o priemernej hmotnosti pacientov (71,6 kg), ktorá však v modeli nie je využívaná vzhľadom na fixné dávkovanie IPTA a PEG bez ohľadu na hmotnosť (v súlade s príslušnými SPC).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**.

5.2.4 Klinická účinnosť

Prechodové pravdepodobnosti

Pacienti vstupujú do modelu podľa rozdelenia stavov na začiatku štúdie APPLY-PNH (74,2 % v stave bez transfúzie a anémie a 25,8 % v stave transfúzia). Počas každého cyklu môžu zostať v aktuálnom stave alebo sa presunúť do iného stavu na základe prechodových pravdepodobností, ktoré boli odvodené zo štúdie APPLY-PNH (IPTA) alebo z analýzy MAIC (PEG).

DR predpokladá, že u žiadneho pacienta nenastane spontánna remisia. Úmrtnosť pacientov vo všetkých stavoch je daná všeobecnou úmrtnostnou tabuľkou so zohľadnením rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia. Model predpokladá, že pravdepodobnosti prechodu ostávajú nemenné počas celej doby trvania liečby. Pravdepodobnosti prechodu medzi stavmi sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

DR modeluje klinickú účinnosť jednej línie následnej liečby, v ktorej pacienti zotrávajú do konca života. Podľa prieskumu DR pacienti liečení inhibítormi C5i v súčasnej klinickej praxi prevažne prechádzajú na liečbu ■■■ a po liečbe IPTA by v klinickej praxi najpravdepodobnejšie nasledovala liečba ■■■. V prípadoch zlyhania liečby ■■■ by nasledovala vo väčšine prípadov liečba ■■■. V následnej liečbe tak DR modeluje pre ■■■ ■■■. DR predpokladá účinnosť ■■■ v následnej liečbe rovnakú ako účinnosť ■■■ v prvej línii v štúdiu APPLY-PNH. V prípade ■■■ v následnej liečbe predpokladá rovnakú účinnosť ako ■■■ v prvej línii liečby.

Tabuľka 11: Prechodové pravdepodobnosti v predloženej FEM

Prechod stavu	Prechod do		
	Bez transfúzie s anémiou (%)	Bez transfúzie a bez anémie (%)	Transfúzia (%)
IPTA			
Bez transfúzie s anémiou	45,2	51,0	3,8
Bez transfúzie a bez anémie	2,0	98,0	0,0

Transfúzia	34,4	51,4	14,2
PEG			
Bez transfúzie s anémiou	43,7	49,1	7,2
Bez transfúzie a bez anémie	3,1	96,6	0,3
Transfúzia	26,6	61,2	12,2
■ (Následná liečba)			
Bez transfúzie s anémiou	■	■	■
Bez transfúzie a bez anémie	■	■	■
Transfúzia	■	■	■

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania prechodových pravdepodobností **neakceptujeme**. Prínos IPTA považujeme za podobný PEG, preto preferujeme typ analýzy CMA. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité údaje o účinnosti a predpokladáme podobnú účinnosť IPTA a PEG. Prechodové pravdepodobnosti v ramene s PEG sme nastavili za rovnaké ako v ramene s IPTA. Podrobný popis zvoleného postupu je opísaný v časti 5.2.1.
- **Neakceptujeme** prechodové pravdepodobnosti v následnej liečbe, keďže DR nepredložil dôkaz o rovnakej účinnosti ■ po liečbe IPTA a ■ po liečbe PEG v porovnaní s predchádzajúcou líniou liečby. DR počítal s tým, že účinnosť ■ v ďalšej línii je vyššia ako ■. Prechodové pravdepodobnosti ■ sme konzervatívne nastavili za rovnaké ako ■, resp. ako IPTA. Dopad tejto zmeny je súčasťou dopadu celkovej zmeny nastavení na CMA v časti 5.2.1.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie úmrtnosti podľa úmrtnosti všeobecnej populácie. DR vo FEM nemodeluje mortalitu špecifickej pre ochorenie PNH a predpokladá štandardizovanú mieru úmrtnosti (z angl. standardized mortality ratio, SMR) = 1 ; čo znamená, že mortalita pacientov s PNH je rovnaká ako vo všeobecnej populácii. Podľa analýzy Jang JH et al. [31] môže byť riziko úmrtia pacientov s PNH v priemere 3,89-krát vyššie v porovnaní so všeobecnou populáciou (SMR = 3,89). Táto analýza sa však týkala kórejskej populácie pacientov, ktorí neboli liečení C5i. Považujeme za klinicky pravdepodobné, že pacienti s PNH zomierajú v praxi rýchlejšie ako bežná populácia, avšak pre nedostatok dostatočne relevantných dôkazov, modelovanie podľa DR akceptujeme ako konzervatívne nastavenie.
- **Akceptujeme** predpoklad, že u žiadneho pacienta nenastane spontánna remisia.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá, že účinnosť IPTA dosiahnutá počas prvých 24 týždňov zostane nezmenená po celú dobu liečby, pričom strata odpovede nie je modelovaná. Podobne pri PEG sa predpokladá, že pravdepodobnosti prechodov zaznamenané do 16. týždňa zostanú platné počas celej liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Predpoklad nestratenia odpovede by bol štandardne spojený s neistotou, avšak vzhľadom na použitie CMA nemá tento aspekt dopad na výsledok analýzy nákladovej efektívnosti.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil pre zdravotné stavy hodnoty utilít, ktoré boli vypočítané na základe údajov zo štúdií APPOINT-PNH a APPLY-PNH. Pre zvýšenie veľkosti vzorky boli údaje zo štúdie APPLY-PNH zlúčené s údajmi zo štúdie APPOINT-PNH. Tieto údaje boli zozbierané pomocou nástroja EQ-5D-5L a následne prepočítané na hodnoty EQ-5D-3L. DR v základnom scenári predpokladal, že hodnoty utilít sú špecifické pre liečbu. Pre PEG a IPTA predpokladá rovnaké hodnoty a pre ■ nižšie hodnoty vo všetkých stavoch. Zníženie kvality života v dôsledku AE nebolo zahrnuté, predpokladalo sa, že všetky dekrementy spojené s podávaním liečby sú už zahrnuté v špecifických užitočnostiach zdravotných stavov. V základnom scenári DR boli hodnoty utilít upravené podľa vekových skupín a limitované maximálnymi hodnotami utilít všeobecnej populácie podľa veku a pohlavia. Hodnoty utilít sa nachádzajú v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Hodnoty utilít podľa stavu a liečby zo štúdií APPOINT-PNH a APPLY-PNH a spoločné utility nezávisle od liečby

Stav	IPTA/ PEG	■ (následná liečba)	Spoločné utility (nezávisle od liečby)
Bez transfúzie s anémiou	0,82	0,74	0,79
Bez transfúzie a bez anémie	0,88	0,78	0,88
Transfúzia	0,79	0,70	0,73

Zdroj: [1; 29 s.491]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Pre docielenie rovnakej kvality života pre potreby CMA boli hodnoty utilít nastavené na spoločné utility nezávisle od liečby.
- Na základe vyjadrení odborníkov a pacientov je prínos IPTA spojený s formou podania v tabletkách oproti PEG subkutánnou infúziou, čo by mohlo znamenať nižšiu utilitu pri podaní komparátora (PEG). DR s týmto predpokladom nepočítal a priradil rovnaké utility pre IPTA a PEG. Vzhľadom na zanedbateľný vplyv na výsledok sme konzervatívne ponechali utility bez rozdielu v súvislosti s formou podania, v súlade s CMA.

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR v modeli zahrnul pravdepodobnosť výskytu prelomovej hemolýzy a jej trvanie v závislosti od liečby na základe údajov zo štúdií APPLY-PNH (IPTA, ■) a PEGASUS (PEG). DR počítal s výskytom prelomovej hemolýzy aj v následnej liečbe. DR predpokladal, že pacienti budú mať dodatočné náklady na liečbu prelomovej hemolýzy EKU. Iné závažné nežiaduce udalosti DR nezahrnul. Výskyt prelomovej hemolýzy v základnom scenári podľa DR sa nachádza v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Výskyt prelomovej hemolýzy v závislosti od liečby

Liečba	Proporcia pacientov s prelomovou hemolýzou	Proporcia pacientov s liečbou prelomovej hemolýzy
IPTA	3 %	100 %
PEG	10 %	100 %
■ (v následnej liečbe)	■	■

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Z dôvodu modelovania podľa analýzy typu CMA klinickú bezpečnosť podrobnejšie nehodnotíme. Pre docielenie rovnakej bezpečnosti liečby pre potreby CMA boli údaje o pravdepodobnosť prelomovej hemolýzy ■ (následná liečba) ako aj jej trvanie nastavené na hodnoty IPTA. Dopad tejto zmeny je súčasťou dopadu zmeny nastavení na CMA v časti 5.2.1.

5.2.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

V predloženom FEM podľa DR bolo v základnom scenári aplikované postupné prerušenie liečby IPTA (3,43 % pacientov) a PEG (16,13 % pacientov) do 52. týždňa. Pacienti, ktorí ukončia liečbu IPTA alebo PEG, prechádzajú na následnú liečbu a pokračujú v nej bez prerušenia až do smrti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** aplikovanie prerušenia liečby iba na konci prvého roku v celoživotnom horizonte, nastavenie považujeme za klinicky neplauzibilné. V súlade s hodnotením NICE [16] aplikujeme prerušenie

liečby v oboch ramenách podľa zvolenej ročnej miery každoročne v celoživotnom horizonte. Táto zmena znižuje inkrementálne náklady IPTA voči PEG o 222-tisíc €.

- **Neakceptujeme** ročnú mieru prerušenia liečby PEG, nastavili sme ju na 10 % v súlade s preferenciou NICE [16]. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady IPTA voči PEG o 20-tisíc €.

Náklady na intervenciu a komparátory

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Fabhalta 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg pre predmetnú indikáciu vo výške [redacted] €/balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 34 802,45 €/balenie.

DR použil náklady na PEG a EKU podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 09/2024. Dávkovanie intervencie a komparátora DR nastavil podľa SPC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili.

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na PEG. Náklady na PEG sme upravili na neverejnú výšku úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa zmluvy s DR lieku PEG (uplatňujeme zľavu [redacted] % z konečnej ceny lieku vo verejnej lekárni v ZKL). Táto zľava vyplýva zo Zmlúv o podmienkach úhrady lieku PEG (MEA, angl. managed entry agreement). Úprava nákladov na PEG [redacted] inkrementálne náklady IPTA voči PEG oproti základnému scenáru DR o [redacted] €.
- **Akceptujeme** dávkovanie intervencie a komparátorov podľa SPC.
- Aktualizovali sme výšku maximálnej úhrady IPTA vo verejnej lekárni na 33 220,52 €/balenie podľa DPH 5 %. Požadovaná úhrada DR tak predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 33 220,52 €/balenie, platnej od 01.01.2025.

Náklady na následnú liečbu

DR použil náklady na [redacted] podľa 09/2024 ZKL. V modeli je zohľadnená jedna línia následnej liečby, v ktorej pacienti zotrávajú do konca života. Podľa prieskumu DR [redacted]

[redacted]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili.

- **Akceptujeme s neistotou** zloženie následnej liečby. DR uvádza [redacted] následnej liečby, pričom prieskum DR ukazuje, že v populácii by boli možnosti následnej liečby definované nasledovne: ak by bol pacient liečený IPTA, v následnej liečbe dostane v [redacted]. Ak bol pacient liečený PEG, v následnej liečbe dostane [redacted].
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na [redacted]. Náklady na [redacted] sme upravili na neverejnú výšku dôvernej úhrady vo výnimkovom režime podľa zmluvy s DR lieku [redacted] (uplatňujeme dôvernú úhradu vo výške [redacted] € za balenie). Úprava celkových nákladov na [redacted] inkrementálne náklady IPTA voči PEG oproti základnému scenáru DR o [redacted] €.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na [redacted]. [redacted]
- **Neakceptujeme** dávkovanie [redacted] bez ohľadu na telesnú hmotnosť pacienta. Podľa SPC [redacted] dávky závisia od telesnej hmotnosti pacienta. Zmenili sme režim dávkovania na dávkovanie podľa váhových kategórií. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady IPTA voči PEG oproti základnému scenáru DR o 15,1-tisíc €.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahrnul náklady na odpad, nakoľko predpokladá, že použité dávkovanie pri všetkých liečebných postupoch nemá za následok nespotrebované zvyšky balení.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov za odpad IPTA a PEG. Považujeme za potrebné uvažovať náklady na nespotrebované časti balenia IPTA a PEG, nakoľko v prípade IPTA sa jedná o perorálne podanie a v prípade PEG si podľa prieskumu DR ■■■ % pacientov podáva liečbu v domácom prostredí, čím sa zvyšuje šanca, že po ukončení liečby ostane určitá časť balenia nespotrebovaná. VZP však znáša celé náklady na toto balenie. Náklady za odpad IPTA a PEG boli vypočítané podľa nasledujúceho vzorca:

$$\text{náklady za odpad lieku} = \frac{\text{náklady na liek s diskontáciou}}{\text{náklady na liek bez diskontácie}} \times \text{úhrada za polovicu balenia lieku} \times \% \text{ pacientov podávajúcich si liek doma}$$

Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady IPTA voči PEG oproti základnému scenáru DR o 1,6-tisíc €.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na manažment stavov/monitoring a AE použil aktuálnu Databázu jednotkových nákladov Ministerstva zdravotníctva SR [32]. Frekvencia výkonov a návštev vychádza z prieskumu DR, ktorý realizovala spoločnosť Pharm-In. Náklad na manažment prelomovej hemolýzy bol vypočítaný ako jednorazová 900 mg dávka EKU.

V prípade prechodu pacienta z predchádzajúcej liečby C5i na liečbu PEG je podľa SPC potrebné konkomitantné podávanie C5i a PEG počas prvých štyroch týždňov. Podľa prieskumu DR bolo ■■■ % pacientov liečených PEG liečených v predchádzajúcej línii EKU. DR použil náklady na EKU podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 09/2024.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili.

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na EKU. Náklady na EKU sme upravili na neverejnú výšku dôvernej úhrady vo výnimkovom režime podľa zmluvy s DR lieku EKU (uplatňujeme dôvernú úhradu vo výške ■■■ € za balenie). Úprava celkových nákladov na EKU ■■■ inkrementálne náklady IPTA voči PEG oproti základnému scenáru DR o ■■■ €.
- Pri zmene analýzy na CMA sa náklady na monitoring medzi ramenami líšia kvôli rozdielnym monitorovacím výkonom pri liečbe PEG vs. C5i.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

DR predložil ekonomický model pripravený v Exceli, kde výsledok sa prepočítava priamo, bez použitia makier. Excel obsahuje aj makrá, ale tie nie sú potrebné na výpočet ICUR. Excel tiež obsahuje veľa hárkov s porovnaniami, ktoré sú v našom kontexte irelevantné. To spôsobuje zvýšenú spotrebu operačnej pamäte a spomalenie modelu, najmä pri otvorení ďalších Excel súborov. Všeobecne ale zmeny v nastaveniach fungujú rýchlo a prepočet trvá niekoľko sekúnd. Celkovo hodnotíme model ako dizajnovy prehľadný a užívateľsky zrozumiteľný. Neidentifikovali sme závažnejšie problémy vo fungovaní modelu ani vo FER.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

V základnom scenári DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Fabhalta 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg pre predmetnú indikáciu vo výške ■■■■■ €/ balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 34 802,45 €/ balenie. Liek Fabhalta je pri navrhovanej úhrade v základnom scenári nákladovo efektívny voči PEG s ICUR 100 879 €/QALY. Prahová hodnota pre porovnanie s PEG je 113 253 €/QALY.

Tabuľka 14: výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	IPTA	PEG
Roky života (nediskontované)		
QALY		
Bez transfúzie s anémiou		
Bez transfúzie a bez anémie		
Transfúzia		
Zníženie kvôli AE		
Spolu		
Náklady (€)		
Lieky		
Bez transfúzie s anémiou		278 148
Bez transfúzie a bez anémie		4 038 261
Transfúzia		44 427
Spolu lieky		4 360 836
Podanie liekov		672
Monitoring		43 729
AE		47 729
Následná liečba		
Lieky		849 017
Podanie liekov		116
Spolu náklady		5 302 099
	IPTA vs.	
Inkrementálne QALY	-	
Inkrementálne náklady (€)	-	
ICUR (€/QALY)	-	100 879
Prahová hodnota (€/QALY)¹⁰	-	113 253

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Na základe predložených dôkazov a pri modelovaní sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili tak, aby korešpondovali s klinickými dôkazmi a odrážali aktuálne skutočnosti a postupy. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

Úpravy so zverejneným vplyvom voči základnému scenáru DR:

- **Z dôvodu predpokladu rovnakého klinického prínosu na základe údajov v aMAIC bola pre porovnanie zvolená CMA (inkrementálne náklady +46,1-tisíc €).**
 - Prechodové pravdepodobnosti v ramene s PEG boli nastavené za rovnaké ako v ramene s IPTA.
 - Pre docielenie rovnakej kvality života pre potreby CMA boli hodnoty utilít nastavené na spoločné utility nezávisle od liečby.
 - Pre docielenie rovnakej bezpečnosti liečby pre potreby CMA bola pravdepodobnosť, ako aj trvanie prelomovej hemolýzy ■■■ (následná liečba), nastavená na hodnotu IPTA.
- Bola nastavená ročná miera prerušenia liečby PEG na 10 % (inkrementálne náklady +20-tisíc €).
- Úprava dávkovania ■■■ podľa telesnej hmotnosti pacienta (inkrementálne náklady +15,1-tisíc €).
- Boli zahrnuté náklady na odpad ako polovicu balenia IPTA a PEG (inkrementálne náklady +1,6-tisíc €).
- Bolo aplikované prerušenie liečby v oboch ramenách podľa zvolenej ročnej miery každoročne v celoživotnom horizonte (inkrementálne náklady -222,2-tisíc €).

¹⁰ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Ostatné úpravy (zoraďené podľa poradia v texte):

- Bola aktualizovaná výška úhrady PEG podľa MEA a ZKL platného v 01/2025 (inkrementálne náklady ■■■ €).
- Bola aktualizovaná výška úhrady ■■■ podľa dôvernej úhrady vo výnimkovom režime (inkrementálne náklady ■■■ €).
- Bola aktualizovaná výška úhrady EKV podľa dôvernej úhrady vo výnimkovom režime (inkrementálne náklady ■■■ €).

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu (Tabuľka 15). Z dôvodu použitia analýzy typu CMA uvádzame len porovnanie nákladov. Pri nastavení rovnakej účinnosti vo všetkých ramenách sú náklady na AE rovnaké, náklady na monitoring sa líšia z dôvodu rozdielnej potreby monitoringu v následnej liečbe ■■■.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje IPTA rovnaké QALY ako PEG a inkrementálne náklady voči PEG vo výške ■■■ € pri požadovanej úhrade. Aby liek Fabhalta bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €/ balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 33 220,52 €/ balenie a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €/balenie.

Tabuľka 15: Výsledky CMA podľa NIHO

Výsledky	IPTA	PEG
Náklady (€)		
Lieky		
Bez transfúzie s anémiou	■■■	■■■
Bez transfúzie a bez anémie		
Transfúzia		
Odpad		
Spolu lieky	■■■	■■■
Podanie liekov		
Monitoring		
AE		
Následná liečba		
Lieky	■■■	■■■
Podanie liekov		
Spolu náklady	■■■	■■■
IPTA vs.		
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■

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 kritériá 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 16: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada 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 miernu To znamená, že vnímame mierne riziko, že pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Zdroje neistoty uvádzame nižšie:

- Predpoklad podobnej účinnosti IPTA a PEG na základe výsledkov z aMAIC, a následné vykonanie analýzy typu CMA. Kvalita klinického dôkazu je extrémne nízka, takže [redacted] v porovnaní aMAIC vychádzala účinnosť IPTA v porovnaní s PEG ako numericky [redacted] (štatisticky nevýznamne), v praxi sa nedá vylúčiť, že bude [redacted].
- Modelované zloženie následnej liečby, ktoré nie je v súlade s klinickou praxou. DR zohľadňuje [redacted] následnej liečby do konca života. Toto nastavenie však nezodpovedá výsledkom prieskumu DR, ktorý naznačuje, že v klinickej praxi môžu pacienti dostávať [redacted] následnej liečby. Modelovanie následnej liečby podľa prieskumu DR by znížilo náklady na následnú liečbu v ramene IPTA, preto je modelovanie podľa DR konzervatívne.
- Predpoklad prežívania pacientov podľa všeobecnej mortality. DR vo FEM neuvažuje s modelovaním mortality špecifickej pre ochorenie PNH a predpokladá, že mortalita pacientov s PNH je rovnaká ako vo všeobecnej populácii. Modelovanie podľa DR považujeme za konzervatívne.
- Nastavenie podobnej účinnosti [redacted] v následnej liečbe. DR modeloval rovnakú účinnosť [redacted] v následnej ako v prvej línii liečby. DR preto počítal s tým, že účinnosť [redacted] v ďalšej línii je vyššia ako [redacted], hoci pre toto nastavenie nepodložil dôkazmi. Prechodové pravdepodobnosti [redacted] sme v následnej liečbe konzervatívne nastavili za rovnaké ako [redacted].
- Nezhľadnenie prínosu IPTA spojeného s formou podania porovnaní s PEG môže byť konzervatívne.

Zároveň sa však v kontexte nákladovej efektívnosti pre celú predmetnú indikáciu domnievame, že nejde o efektívne vynakladanie verejných prostriedkov. Odporúčame liečbu PEG prehodnotiť voči BSC, čo ovplyvní aj nákladovo efektívnu úhradu IPTA. Liečivo PEG (liek Aspaveli, ID konania 27266 [33]) bolo pri vstupe do ZKL porovnávané výhradne s nekategorizovanými liekmi podávanými v tzv. výnimkovom režime, ktorých nákladová efektívnosť nikdy nebola hodnotená, čo mohlo viesť k nákladovo neefektívnej úhrade liečiva PEG. PEG nebol porovnávaný s BSC, čo bola štandardne hrazená liečba a relevantný komparátor pri zaradení PEG do ZKL. PEG je jeden z najdrahších liekov v ZKL, ktorý sa podáva v celoživotnom horizonte, pričom najčastejšie sa ochorenie diagnostikuje vo veku 30 – 40 rokov [1, 4]. Na základe tabuľky nižšie (Tabuľka 17) [redacted]

[redacted]. To znamená, že pri [redacted] prínose [redacted] QALY/rok [redacted] podmienku nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 17: Ročné náklady IPTA vs. PEG na pacienta

	IPTA	PEG
Oficiálna úhrada (ZKL 01/2025)	433 350 €	324 577 €
Navrhovaná úhrada	[redacted]	-
Dôverná úhrada	-	[redacted]
Nákladovo-efektívna úhrada	[redacted]	-

Zdroj: FER lieku Fabhalta, MEA lieku Aspaveli, prepočty NIHO

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Fabhalta v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■■ €, 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. **Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■■ €**. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, vychádzajúcou najmä z použitých údajov o prevalencii, ročnej incidencii a penetrácii trhu.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2025 – 2029. Kategorizáciu lieku Fabhalta predpokladá od 1.9.2025. Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch a 12-mesačných obdobiach.

DR vychádza z počtu pacientov s PNH liečených akýmkoľvek liekom v SR v roku 2022, ktorý bol podľa údajov NCZI 31 pacientov. Priemerné tempo rastu počtu pacientov s PNH v období 2018 – 2022 bolo 10,23 %, čo bolo použité na výpočet celkového predpokladaného počtu pacientov s PNH v roku 2024 (38 pacientov). Podľa údajov spoločnosti PharmIn je 44,74 % pacientov v minulosti liečených C5i. Podiel pacientov po zlyhaní liečby C5i, ktorí mali hemolýzu s klinickými príznakmi alebo boli anemickí po liečbe C5i, predstavoval podľa prieskumu DR u klinických odborníkov 51,05 %, čím odhadol populáciu pacientov po zlyhaní liečby C5i v roku 2024 na 9 pacientov (Tabuľka 18).

Tabuľka 18: Odvodenie počtu liečených pacientov v roku 2024 podľa DR

riadok	Údaj	Počet/p odiel	Zdroj
a	Počet liečených pacientov s PNH v roku 2022	31	DR, PharmIn podľa NCZI
b	Rast počtu pacientov s PNH v rokoch 2018 - 2022	10,23%	DR, PharmIn podľa NCZI
$c=a*(1+b)^2$	Počet pacientov s PNH v roku 2024	38	prepočet
d	Podiel pacientov s PNH liečených C5i	44,74%	DR, PharmIn podľa NCZI
$e=c*d$	Počet pacientov s PNH liečených C5i	17	prepočet
f	Podiel pacientov, ktorí majú hemolýzu s klinickými príznakmi alebo ktorí sú anemickí po liečbe C5i.	51,05%	DR, PharmIn podľa prieskumu odborníkov
$g=e*f$	Počet pacientov s PNH liečených C5i s hemolýzou/anemickí po C5i	9	prepočet

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

DR ďalej rozdelil cieľovú populáciu pacientov, ktorí boli v minulosti liečení C5i, a ktorí sú v roku 2024 vhodní na liečbu iptakopanom na prevalentné a incidentné rameno. DR predložil analýzu spoločnosti PharmIn, ktorá na základe údajov z účtu poistenca NCZI odhadla 22,32 % novodiagnostikovaných pacientov. Z daného podielu odvodil DR počet pacientov v incidentnom ramene (2 pacienti). Počet incidentných pacientov na nasledujúce obdobie DR odhadol aplikovaním priemerného tempa rastu počtu liečených pacientov s PNH. Penetráciu DR odvodzuje z prieskumu DR odborníkov a pacientov. Vysoký podiel pacientov na IPTA vysvetľuje vyššou účinnosťou IPTA a preferenciou perorálneho podania lieku oproti infúziám. Penetrácia a počet pacientov začínajúcich liečbu liekom Fabhalta v indikácii PNH s hemolytickou anémiou v populácii pacientov v minulosti liečených C5i po zlyhaní liečby sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 19: Penetrácia a počet začínajúcich pacientov s PNH po zlyhaní liečby C5i podľa DR

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov	37-48 mesiacov	49-60 mesiacov
Počet prevalentných pacientov vhodných na liečbu	7				
Penetrácia pre prevalentné rameno	80,00 %	85,00 %	85,00 %	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z prevalentného ramena	6	0	0	-	-
Počet incidentných pacientov vhodných na liečbu	2	2	3	3	3
Penetrácia pre incidentné rameno	42,26 %	75,00 %	83,69 %	90,72 %	93,89 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z incidentného ramena	1	2	2	3	3
Celkový počet pacientov nabiehajúci na liečbu liekom Fabhalta	6	2	2	3	3

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

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

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Za základný scenár DR považujeme predložený model dopadu na rozpočet s úpravou termínu zaradenia do ZKL na 01.06.2025. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR v populácii pacientov liečených C5i, ktorým zlyhala liečba, sú odvodené v tabuľke nižšie.

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Fabhalta 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg pre predmetnú indikáciu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej cene vo verejnej lekární vo výške 34 802,45 €/balenie.

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok analýzy	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	4	4	2	2	3
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	4	7	9	12
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	4	8	10	12	15
Náklady na liek Fabhalta pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	568 815 €	2 853 084 €	3 858 208 €	4 852 659 €	6 000 424 €
Náklady na liek Fabhalta pri požadovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PEG)	514 373 €	2 079 468 €	2 625 428 €	3 287 301 €	4 053 792 €
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	54 441 €	773 616 €	1 232 780 €	1 565 358 €	1 946 633 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■

*vstup do ZKL od 06/2025

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	5	2	2
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	1	7	9
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	6	9	11
Náklady na liek Fabhalta pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	2 210 357 €	3 555 913 €	4 504 099 €
Náklady na liek Fabhalta pri požadovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PEG)	1 301 513 €	2 311 135 €	2 886 906 €
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	908 843 €	1 244 778 €	1 617 193 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■

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 výpočet počtu pacientov, ktorí budú liečení IPTA. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** použité o výpočte cieľovej populácie podľa DR (Tabuľka 18). Pri odvodení pacientov podľa údajov NCZI pre C5i môže dochádzať k potenciálnemu nadhodnoteniu, keďže C5i sa liečia aj pacienti aj v iných líniiach liečby. Odborníčka oslovená NIHO odhadla počet pacientov v minulosti liečených C5i v jednom roku na 10 – 12 pacientov. Údaj DR môže byť teda podhodnotený, avšak keďže nedisponujeme vhodnejšími údajmi, akceptujeme ho s neistotou. Odhad podľa údajov Orphanet z roku 2008 (11 pacientov s PNH bez ohľadu na líniu liečby) považujeme za výrazne podhodnotený.

- **Akceptujeme s neistotou** údaj o podiele novodiagnostikovaných pacientov 22,32 % zo všetkých pacientov s diagnózou PNH v minulosti liečených C5i z analýzy PharmIn vzhľadom na nedostatok vhodnejších údajov.
- **Akceptujeme** podiel pacientov, ktorí majú hemolýzu s klinickými príznakmi alebo ktorí sú anemickí po liečbe C5i (51,05 %).
- Na základe Metodickéj príručky k FER MZ SR [34] sme pri analýze dopadu na rozpočet rozdelili patientsku populáciu na nasledovne:
 - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL. V prípade hodnotenej indikácie sú za PSVL považovaní pacienti už v minulosti diagnostikovaní pacienti podľa DR (77,68 % = 100% - 22,32% zo všetkých pacientov v minulosti liečených C5i s PNH podľa NCZI).
 - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.). V prípade hodnotenej indikácie sú za PBVL považovaní novodiagnostikovaní pacienti podľa DR (22,32% zo všetkých pacientov v minulosti liečených C5i s PNH podľa NCZI).
- **Akceptujeme** predpoklad priemerného tempa rastu pacientov (16,47 %).
- **Neakceptujeme** použitú penetráciu. Predpokladáme, že účinnosť aj preferencia podania IPTA je podobná ako PEG, preto odhadujeme maximálnu penetráciu trhu 50 %, ktorá bude dosiahnutá v druhom plávajúcom roku pre PSVL pacientov a v treťom plávajúcom roku pre PBVL pacientov. Výpočet PSVL počíta s tým, že časť pacientov na PEG prejde na IPTA, miera prechádzania je však neistá. Pre prvý rok sme použili 0,7-násobok plnej penetrácie, pre druhý priemer penetrácie prvého a tretieho plávajúceho roka.
- **Neakceptujeme** nastavenie ToT kriviek IPTA a PEG, upravili sme ich v súlade s NIHO nastavením vo FEM (časť 5.2.7).
- **Neakceptujeme** úhradu PEG podľa ZKL, nastavili sme úhradu podľa MEA, viac v časti 5.2.7.

Tabuľka 22: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu IPTA podľa NIHO

riadok	Údaj	Počet/podiel	Zdroj
a	Počet liečených pacientov s PNH v roku 2022	31	DR, PharmIn podľa NCZI
b	Rast počtu pacientov s PNH v rokoch 2018 - 2022	10,23%	DR, PharmIn podľa NCZI
c	Rast počtu pacientov s PNH liečených C5i 2018 - 2022	16,47%	DR, PharmIn podľa NCZI
$d=a*(1+b)^2$	Počet pacientov s PNH v roku 2024	38	prepočet
e	Podiel pacientov s PNH liečených C5i	44,74%	DR, PharmIn podľa NCZI
$f=d*e$	Počet pacientov s PNH liečených C5i	17	prepočet
g	Podiel pacientov, ktorí majú hemolýzu s klinickými príznakmi alebo ktorí sú anemickí po liečbe C5i.	51,05%	DR, PharmIn podľa prieskumu odborníkov
$h=f*g$	Počet pacientov s PNH liečených C5i s hemolýzou/anemickí po C5i	9	prepočet
i	Podiel incidentných pacientov	22,32%	prieskum DR
$j=i*h$	Počet incidentných pacientov	2	výpočet NIHO
$k=(1-i)*h$	Počet prevalentných pacientov	7	výpočet NIHO

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

Tabuľka 23: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu IPTA po rokoch podľa NIHO

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov	37-48 mesiacov	49-60 mesiacov
Počet PSVL	7				
Penetrácia pre prevalentné rameno	35,00%	42,50%	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL	3	1			
Počet PBVL*	2	2	2	3	3
Penetrácia pre PBVL rameno	35,00%	42,50%	50,00%	50,00%	50,00%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z PBVL ramena	1	1	1	1	2
Celkový počet pacientov nabiehajúci na liečbu liekom Fabhalta	3	1	1	1	2

*16,47 % rast počtu pacientov

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

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

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Fabhalta v tretí rok vo výške ■■■ € a zároveň čistý dopad vo výške ■■■ €. Odhad je spojený so strednou neistotou, vychádzajúcou najmä z použitých údajov o prevalencii, ročnej incidencii a penetrácii. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 24 a Tabuľka 25). Zaradenie lieku Fabhalta do ZKL predpokladáme na 01.06.2025.

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

Rok analýzy	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	2	2	1	1	1
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	2	4	5	6
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	2	4	5	6	7
Náklady na liek Fabhalta pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	244 744 €	1 262 264 €	1 833 032 €	2 317 589 €	2 871 103 €
Náklady na liek Fabhalta pri požadovanej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Fabhalta pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PEG)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■	■	■

*vstup do ZKL od 06/2025

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

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 -12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	3	1	1
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	0	3	4
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	3	4	5
Náklady na liek Fabhalta pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	958 509 €	1 664 516 €	2 150 923 €
Náklady na liek Fabhalta pri požadovanej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■
Náklady na liek Fabhalta pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PEG)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade (33 220,52 €/ balenie)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/ balenie)	■	■	■

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
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

V štúdiu APPLY-PNH, pred začiatkom klinického skúšania pacienti najčastejšie uvádzali príznaky, ktoré zahŕňali únavu, vyčerpanosť, slabosť, apatiu, nedostatok energie, dýchavičnosť a žltú/ bledú pokožku alebo oči. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie IPTA, bezpečnostný profil bol priaznivý. Viac ako 80 % pacientov uviedlo, že pri užívaní IPTA zaznamenali zlepšenie príznakov PNH. Viac ako 30 % pacientov uviedlo ako najväčšiu výhodu IPTA jeho perorálnu formu v porovnaní s infúziou C5i. Najčastejšou uvádzanou nevýhodou bola potreba uchovávať liek v chladničke.

Aliancia ZCH uviedla, že keďže ide o perorálnu terapiu, možno predpokladať zníženie potreby ústavnej starostlivosti, čo môže byť v aktuálnej situácii v zdravotníctve prínosom. Naopak pacienti neliečení alebo liečení komparátormi potrebujú transfúzie/infúzie či nemocničnú starostlivosť.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinická odborníčka uviedla, že perorálna liečba (IPTA), ktorá sa bude podávať v domácom prostredí zvyšuje kvalitu života pacientov a umožňuje im pracovné a voľnočasové aktivity bez obmedzenia. PEG sa podáva subkutánnou infúziou v domácom prostredí alebo zdravotníckom zariadení. Tým pádom by podľa odborníčky nekategorizovanie hodnoteného liečiva zamedzilo prístup k perorálnej liečbe, ktorá umožňuje chronicky chorým pacientom, vyžadujúcim dlhodobú (celoživotnú) liečbu, normalizáciu kvality života, vrátane normálnej pracovnej a voľnočasovej aktivity.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Liek Fabhalta je spojený s výraznými ročnými nákladmi na pacienta vo výške ■■■ € pri nákladovo-efektívnej úhrade podľa NIHO, resp. ■■■ € pri úhrade navrhovanej DR. V spojení s priemerným vekom začiatku liečby cca 40 rokov a doživotnou liečbou ide o výrazne vysoké výdavky z verejných prostriedkov v porovnaní s liečbou iných ochorení v prepočte na pacienta.

Potenciál neehospodárneho vynakladania verejných prostriedkov je ešte výraznejší v súvislosti s otáznou nákladovou efektívnosťou celej hodnotenej indikácie. Máme za to, že liečivo PEG, s ktorým sa porovnáva liek Fabhalta, bolo kategorizované na základe porovnania s nevhodným komparátorom, a v skutočnosti nie je nákladovo efektívne. V dôsledku toho aj výsledná nákladovo efektívna úhrada lieku Fabhalta identifikovaná v tomto hodnotení potenciálne vedie k neefektívnemu vynakladaniu verejných prostriedkov. Podrobnejšie sa k tomuto aspektu vyjadrujeme v časti 5.4.

7.2. Organizačné aspekty

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

Podľa SPC sa IPTA užíva perorálne dvakrát denne v domácom prostredí. Zdravotnícki pracovníci majú poučiť pacientov s PNH o dôležitosti dodržiavania režimu dávkovania, aby sa minimalizovalo riziko hemolýzy. V prípade vynechania dávky alebo dávok lieku má pacient užiť jednu dávku čo najskôr (hoci aj krátko pred nasledujúcou plánovanou dávkou), a potom pokračovať v pravidelnom režime dávkovania. U pacientov, ktorí vynechajú viac po sebe nasledujúcich dávok treba sledovať možné prejavy a príznaky hemolýzy. Vysadenie tohto lieku sa neodporúča, pokiaľ to nie je klinicky indikované, keďže PNH je ochorenie, ktoré vyžaduje chronickú liečbu.

Liečba PEG sa má začať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka skúseného v liečbe pacientov s hematologickými poruchami. PEG sa podáva dvakrát týždenne ako subkutánnu infúziu. U pacientov, ktorí v skúsených liečebných centrách dobre znášajú liečbu, sa môže zvažovať samopodávanie a domáca infúzia. Rozhodnutie o možnosti samopodávania a domácich infúzií sa má urobiť po vyhodnotení a odporúčaní ošetrojúcim lekárom [35].

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať hematológ. Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), ktorí majú hemolytickú anémiu. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odborníčka potvrdila, že by liečivo mali predpisovať hematológovia.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Aliancia ZCH uviedla, že perorálnou terapiou by sa jednoznačne zvýšila kvalita života pacienta a po prvotných týždňoch stabilizácie liečby by takýto spôsob podania liečiva viedol k menej častým kontrolám u hematológa. Zároveň dodáva, že dôraz treba klásť na očkovanie proti meningokokovým a pneumokokovým infekciám pred začatím užívania. Podľa Aliancie je dôležité aj to, aby existovali alternatívne liečebné možnosti, nakoľko každý pacient je individuálny. Pacienti doteraz nemali skúsenosti s hodnoteným liečivom.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa zapojenej patientskej organizácie existujú pacienti, ktorí v súčasnosti nemajú prístup k dostupnej liečbe. Napríklad problém s dostupnosťou terapie môžu mať pacienti a ich rodiny z ťažšieho sociálneho prostredia alebo z vylúčených komunit, prípadne pacienti a rodiny, ktorí z nejakého dôvodu nie sú vhodní na liečbu, keďže podľa Aliancie ZCH sú IO extrémne striktné a pacienti v produktívnom veku sú odkázaní na extrémne zhoršenie stavu, aby mohli byť liečení C5i, čo limituje celé rodiny a aj jednotlivcov žijúcich s týmto ochorením.

Z vyjadrení klinickej odborníčky vyplýva, že jej nie sú známe skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám.

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

Aliancia ZCH uviedla, že perorálna terapia je jednoduchším spôsobom pre pacienta zostať aktívnym čo najdlhšie. Ak nepríde k flu-like syndrómu po užití, je možné, že pacient nepocíti extrémnu zmenu svojich návykov spred obdobia diagnostikovaného ochorenia.

Pacienti očakávajú zníženie hemolýzy a tým pádom aj mnohých zo symptómov ochorenia, takže denné aktivity pacientov by boli ovplyvnené len málo. Neočakávajú však, že by sa pacientovi zlepšil stav tak, aby mohol športovať.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by podľa Aliancie ZCH okrem písomnej informácie pre používateľov pacienti uvítali aj informáciu o prínosoch a rizikách liečby s kontaktom, čo robiť ak sa vyskytnú vybrané AE.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liečba iptakopanom je indikovaná dospelým pacientom. Liek Fabhalta nebol skúmaná u pacientov so závažnými komorbiditami, ako sú napríklad závažné ochorenia obličiek, závažné srdcové ochorenia, závažné pľúcne ochorenia alebo ochorenia pečene (aktívna hepatitída). Kontraindikovaní sú pacienti, ktorí v súčasnosti nie sú zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokiaľ riziko odloženia liečby nepreváži riziko vzniku infekcie spôsobenej týmito opuzdrenými baktériami a s neliečenou infekciou spôsobenou opuzdrenými baktériami, vrátane *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* alebo *Haemophilus influenzae* typu B na začiatku liečby. Vakcíny sa majú podať najmenej 2 týždne pred podaním prvej dávky iptakopanu. Ak sa liečba musí začať pred očkovaním, pacienti majú byť zaočkovaní čo najskôr a antibakteriálnu profylaxiu majú dostať do 2 týždňov po podaní vakcíny. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití iptakopanu u gravidných žien. Nie je známe, či sa iptakopan vylučuje do ľudského materského mlieka. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch iptakopanu na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka [12].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Ing. Jana Juráková, PhD

Mgr. Nina Královič, PhD.

Lucia Grajcarová, M.Sc.

MUDr. Matej Palenčár

Daniel Kozák, M.Sc.

Rola autorov: JJ je prvou autorkou hodnotenia; NK viedla a MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG viedla a DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Eva Bojtárová, PhD.

Pacientske organizácie: Slovenská aliancia zriedkavých chorôb: Lucia Čontofalská, Tatiana Foltánová

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

Juráková J., Královič N., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo iptakopan (Fabhalta) na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu po liečbe C5i. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 138B; 2025; 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 s 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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Fabhalta a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35318 – typ A1N – Fabhalta (iptakopan). Dostupné v 10/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35318>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Blahova J., Katona Z., Juracka M. : Liečivo ravulizumab (Ultomiris) na liečbu dospelých a pediatrických pacientov s paroxysmálnou nočnou hemoglobínúriou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 78; 2024; Bratislava: NIHO.
- [3] EMA; Fabhalta; použité v 10/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta#overview>
- [4] Shah N, Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965963. Dostupné v 10/2024 z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/#_NBK562292_dtls
- [5] Healthline; What You Need to Know About Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Použité v 06/2024; <https://www.healthline.com/health/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>
- [6] Rare Disease Advisor; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Dostupné v 10/2024; <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-risk-factors/>
- [7] MedlinePlus; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Dostupné v 10/2024; <https://medlineplus.gov/ency/article/000534.htm>
- [8] Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. J Blood Med. 2023 Dec 6;14:613-628. doi: 10.2147/JBM.S431493. PMID: 38084255; PMCID: PMC10710797; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10710797/>
- [9] Čermák J; Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2024: 23. Paroxysmální noční hemoglobinurie; Dostupné v 10/2024 z: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2024/10/23-Paroxysmalni_nocni_hemoglobinurie-verze-01-2024.pdf
- [10] Risitano, A. M., Marotta, S., Ricci, P., Marano, L., Frieri, C., Cacace, F., Sica, M., Kulasekararaj, A., Calado, R. T., Scheinberg, P., Notaro, R., & Peffault de Latour, R. (2019). Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. In Frontiers in Immunology (Vol. 10). Frontiers Media SA. Dostupné v 10/2024 z: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01157/full>
- [11] Arnaboldi, A., Arnold, L., Babic, A., Höchsmann, B., Large, J., Liptrott, S., Schmid, S. (2015) Understanding PNH. Dostupné v 10/2024 z: https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/EBMT_Practical%20Guides%20for%20Patients_Paroxysmal%20Nocturnal%20Haemaglobinuria%20%28PNH%29_UK.pdf
- [12] EMA Súhrn charakteristických vlastností lieku Fabhalta, dostupné v 10/2024 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_sk.pdf
- [13] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; Zoznam zverejnený 24.6.2024. Dostupné v 10/2024 z <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivosť/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [14] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné v 10/2024 z <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [15] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov – Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 1.6.2024. Dostupné v 10/2024 z <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov>
- [16] NICE; Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance [TA100] Published: 04 September 2024. Dostupné v 10/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta100/resources/iptacopan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-2973528206577349>
- [17] EMA, SPC Aspaveli (pegcetakoplan), dostupné v 10/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_sk.pdf
- [18] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2024 – 31.10.2024, dostupné v 10/2024 z <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202410>
- [19] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Voydeya, dostupné v 10/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_sk.pdf

- [20] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (nczisk.sk); dostupné v 10/2024; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [21] EMA, SPC Soliris (ekulizumab), dostupné v 10/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf
- [22] EMA, SPC Ultomiris (ravulizumab), dostupné v 10/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf
- [23] ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH). Dostupné v 10/2024 z: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04558918>
- [24] Peffault de Latour, R., Röth, A., Kulasekararaj, A. G., Han, B., Scheinberg, P., Maciejewski, J. P., Ueda, Y., de Castro, C. M., Di Bona, E., Fu, R., Zhang, L., Griffin, M., Langemeijer, S. M. C., Panse, J., Schrezenmeier, H., Barcellini, W., Mauad, V. A. Q., Schafhausen, P., Tavitian, S., Risitano, A. M. (2024). Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In New England Journal of Medicine (Vol. 390, Issue 11, pp. 994–1008). Massachusetts Medical Society. Dostupné v 10/2024 z: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2308695>
- [25] Phillipppo, D.M., Ades, A.E., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K.R., Welton, N.J. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. Dostupné v 12/2024 z: https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf
- [26] ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Dostupné v 10/2024 z: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03500549>
- [27] Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B., Panse, J., Usuki, K., Griffin, M., Kiladjian, J.-J., de Castro, C., Nishimori, H., Tan, L., Hamdani, M., Deschatelets, P., Francois, C., Grossi, F., Ajayi, T., Risitano, A., & Peffault de Latour, R. (2021). Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In New England Journal of Medicine (Vol. 384, Issue 11, pp. 1028–1037). Massachusetts Medical Society. Dostupné v 10/2024 z: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2029073>
- [28] ClinicalTrials.gov.: Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH). Dostupné v 10/2024 z: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04820530>
- [29] NICE: Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Committee papers. Dostupné v 10/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/evidence/committee-papers-pdf-13495767661>
- [30] ClinicalTrials.gov.: Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Dostupné v 10/2024 z: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04747613>
- [31] Jang, J. H., Kim, J. S., Yoon, S.-S., Lee, J.-H., Kim, Y.-K., Jo, D.-Y., Chung, J., Sohn, S. K., & Lee, J. W. (2016). Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. In Journal of Korean Medical Science (Vol. 31, Issue 2, p. 214). Korean Academy of Medical Sciences. Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.2.214>
- [32] Databáza jednotkových nákladov MZ SR. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [33] Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Aspaveli. ID konania: 27266. Dostupné v 01/2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27266>
- [34] Metodická príručka MZ SR o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku: Dostupné v 01/2025 z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [35] EMA, , Súhrn charakteristických vlastností lieku Aspaveli, dostupné v 11/2024 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_sk.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie alebo odborníka, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky

Liečivo Iptakopan (liek Fabhalta) na liečbu na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu.

Populácia A: Pacienti v minulosti nepredliečení C5 inhibítormi.

Populácia B: Pacienti predliečení C5 inhibítormi aktuálne na následnej línii liečby.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Eva Bojtárová, PhD.
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie LF UK
Pracovná pozícia	Vedúci lekár Transplantačného centra (centra pre transplantácie krvotvorných buniek)
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	

Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Populácia A: absencia hemolýzy, t.j. úprava anémie, vzostup hemoglobínu, pokles retikulytov, LD a bilirubínu Populácia B: absencia reziduálnej anémie (extravaskulárnej hemolýzy) 2. Populácia A: normalizácia hladiny hemoglobínu, haptoglobínu, laktátdehydrogenázy, počtu retikulytov, bilirubínu, negat.priamy antiglobulínový test Populácia B: normalizácia hladiny hemoglobínu, haptoglobínu, laktátdehydrogenázy, počtu retikulytov, bilirubínu, negat.priamy antiglobulínový test 3. Populácia A: áno, pre súčasný pozitívny vplyv na intravaskulárnu + extravaskulárnu hemolýzu 4. Populácia B: áno, pre súčasný pozitívny vplyv na intravaskulárnu + extravaskulárnu hemolýzu
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. Populácia A: 10 – 15 / rok Populácia B: 10 – 12 / rok 2. Populácia A: nie Populácia B: nie Proximálne inhibítory komplementu, medzi ktoré patrí aj hodnotené liečivo, majú dokázanú superiornú účinnosť oproti inhibítorm terminálneho komplementu
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Populácia A: Populácia B:
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. Populácia A: prietoková cytometria (FLAER), krvný obraz, diferenciálny leukogram, retikulyty, bilirubín, laktátdehydrogenáza, haptoglobín, priamy antiglobulínový test, vyšetrenie kostnej drene Populácia B: krvný obraz, diferenciálny leukogram, retikulyty, bilirubín, laktátdehydrogenáza, haptoglobín, priamy antiglobulínový test 2. Populácia A: eculizumab, ravulizumab Populácia B: pegcetacoplan 3. Populácia A: nie Populácia B: nie 4. Populácia A: nie je Populácia B: nie je

<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Populácia A: eculizumab: na hematologickom pracovisku (v ambulantnom stacionári) intravenóznou infúziou raz za 14 dní ravulizumab: na hematologickom pracovisku (v ambulantnom stacionári) intravenóznou infúziou raz za 8 týždňov</p> <p>Populácia B: pegcetacoplan: liečivo si pacient podáva samostatne subkutánne 2x týždenne hodnotené liečivo: domáca liečba (per os denne)</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Populácia A: nie Populácia B: nie</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Populácia A: Populácia B: event.stiahnutie hodnoteného liečiva by zamedzilo prístup k perorálnej liečbe, ktorá umožňuje chronicky chorým pacientom, vyžadujúcim dlhodobú (celoživotnú) liečbu, normalizáciu kvality života, vrátane normálnej pracovnej a voľnočasovej aktivity</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Populácia A: hematológ, dospelí pacienti s hemolytickou anémiou a PNH klonom (potvrdenou diagnózou paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie) Populácia B: hematológ, dospelí pacienti s hemolytickou anémiou a PNH klonom (potvrdenou diagnózou paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie)</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Populácia A: • Populácia B:
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodnotené liečivo je účinné pri redukcii intravaskulárnej aj extravaskulárnej hemolýzy, výsledkom je normalizácia hladiny hemoglobínu, počtu retikulocytov, bilirubínu, laktátdehydrogenázy, zabránenie transfúziám erytrocytov, absencia symptómov a znakov choroby (únava, trombózy, obličkové postihnutie, dystónia hladkého svalstva) • Perorálna liečba zvyšuje kvalitu života pacientov a umožňuje im pracovné a voľnočasové aktivity bez obmedzenia • Účinnosť hodnoteného liečiva je preukázaná v štúdiách, hodnotiacich účinnosť v oboch populáciách pacientov (A, B) 	

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo Iptakopan (liek Fabhalta) na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu.

A: Pacienti v minulosti nepredliečení C5 inhibítormi.

B: Pacienti predliečení C5 inhibítormi aktuálne na následnej línii liečby.

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

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

O Vás

Vaše meno	Lucia Čontofalská, Tatiana Foltánová
Názov organizácie	Na Slovensku doposiaľ nie je žiadna patientska organizácia zastrešujúca pacientov s PNH. Informácie sme čerpali od pacientov, ktorí sú členmi Klubu EBMT (pacienti po transplantácii krvotvorných buniek), resp Slovenskej aliancie zriedkavých chorôb
Pracovná pozícia	člen
Krátky opis organizácie	Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek je združenie pacientov a ich rodín, ktorí podporuje odborne, sociálne, psychologicky a ľudsky pacientov a rodiny, ktorých život bol ovplyvnený transpalantáciou krvotvorných buniek. Slovenská aliancia zriedkavých chorôb je strešná organizácia pacientov so zriedkavými chorobami, ktorá združuje patientske organizácie venujúce sa pacientom so zriedkavými chorobami resp individuálnych pacientov, ktorí nemajú svoju patientsku organizáciu
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Rozhovormi s pacientami s PNH najmä pacientka, ktorej bolo PNH diagnostikované v roku 2016, vo veku 26 rokov.

Život s ochorením

A0005, A0004, H0200

Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?

Pacienti s PNH vykazujú rôzne príznaky v závislosti od závažnosti ochorenia resp percenta PNH klonov v kostnej dreni. Primárnym príznakom môže byť hemolytická anémia - teda ranného červeného moču. Hemolytickým záchvatom predchádzajú dýchavičnosť, bolesť na hrudi, brucha, problémy s obličkami, únava, horúčky, prejavy anémie . Vysoké hladiny kreatinínu, poškodenie obličiek, ktoré hrozia dialýzou. Táto zmena je extrémna, keďže obmedzuje jedinca vo výkone doterajších činností- práca/štúdium. Pacient v tomto období jednoznačne potrebuje vyhľadať odborníka- hematológa/hematoonkológa, najlepšie takého, ktorý s týmto ochorením už má skúsenosti. Z laického pohľadu, ak má pacient zrazu krvavý moč, jediné čo mu napadne je, že mu zlyhávajú obličky a následne vyhľadá ako prvého urológa/nefrológa. Najväčšou odborníčkou na PNH na Slovensku je MUDr. Eva Bojtárová (Univerzitná nemocnica sv Cyrila a Metoda). Najväčším odborníkom v Česku a dovoľím si tvrdiť aj v CEE je Prof Jaroslav Čermák z UHKT, s ktorým niektorí sk pacienti konzultujú aj svoj stav.

H0002

Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?

Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.

Ak je štádium ochorenia už pokročilé a pacienti sa liečia, pacienti potrebujú asistenciu s cestovaním na infúzie a transfúzie krvi (frekvencia závisí na type C5 inhibítora- á 2 týždne/á1 mesiac, alebo stále pri poklese hemoglobínu a indikovanej transfúzii). Napr. transfúzie á 2 týždne, a Soliris á 2 týždne. Cestovanie je často aj cez celé Slovensko, vzhľadom na riziko infekcií je potrebné vlastné auto. Pacienti, ktorí bývajú mimo okresných miest, alebo dochádzajú do univerzitných nemocníc na pravidelné kontroly/infúzie/transfúzie, potrebujú doprovod. V krátkosti na aplikáciu C5 inhibítora dochádza k flu-like syndrómu, takže pacient je limitovaný a nemôže pracovať. Pacienti, ktorí bohužiaľ nespĺňajú indikačné obmedzenia a nemajú indikovanú liečbu, sú závislí na pravidelných transfúziách (riziko posttransfúzných reakcií) a v horšom prípade aj dialýze.

Opatrovatelia sú rôzni v závislosti od veku pacienta- toto ochorenie väčšinou postihuje starších pacientov (v tomto prípade sú to ich deti). Ak ide o ľudí v produktívnom veku, tak sú to buď rodičia alebo partneri.

Cesta s PNH často končí život zachraňujúcou transplantáciou kostnej drene. Následne, je vzhľadom k nízkym hladinám hemoglobínu potrebná starostlivosť tretej osoby aspoň pol roka .

Diagnostika a cesta pacienta

<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Krvný obraz Trepanobiopsia kostnej drene (výsledky sa posielajú do Martina, čakacia doba cca 1 mesiac)</p> <p>Celková diagnostika trvá cca 6-8 týždňov, ak je hematológ skúsený resp pacient sa dostane na pracovisko so skúsenosťami s liečbou PNH.</p> <p>Ide o zriedkavé ochorenie, takže neskúsený lekár, nemusí hneď indikovať pacienta na správne vyšetrenie a tým pádom sa diagnostika predĺži, stav pacienta (rodiny) skomplikuje, náklady pre zdravotný systém zvýšia...</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontroluje sa : krvný obraz, cytometria (meranie klonov PNH v krvi), zrážanlivosť krvi- D diméry Pacienti navštevujú štandardne hematológa. Frekvencia závisí od stavu pacienta, pravidelne však á 2 týždne (ak na liečbe C5 inhibítorom), ak nie, tak v závislosti od hladiny hemoglobínu (á2-4 týždne). Ak ide už o stav s dialýzou, tak je to takisto nefrológia a dialyzačné oddelenie 2. Z klasických sú to LVMH- Fraxiparín/Clexane kvôli prevencii tromboembolických príhod C5 inhibítory- ak pacient spĺňa indikačné obmedzenie (čo je nesmierne ťažké) Transfúzie krvi, krvných doštičiek Rastové faktory: RBC (erytropoetín), WBC napr Zarzio Chelatačné liečivá 3. „Ja som mala skúsenosť so Solirisom (2016). V prvom rade, ak chcete splniť preskripčné obmedzenie, musíte doslova umierať. Pacient musí byť závislý na transfúziách a musí mať hodnotu Hb pod 10. Je nehorázne nechať pacienta dojsť až do takéhoto štádia, aby mohol začať liečbu. Keď sa mi konečne podarilo získať súhlas poisťovne na liečbu Solirisom, musela som sa nechať očkovať proti meningokokovej infekcii, čo považujem za ďalšiu komplikáciu. Podotýkam, že pacient si musí hrať vakcinu sám. Soliris sa podáva infúzne, á 2 týždne, infúzia tečie 2-4 hodiny, podľa prejavov a pacient po podaní pociťuje flu-like syndróm. Mne Soliris fungoval 2 mesiace, následne bol jeho účinok nebadateľný. V súčasnosti je dostupný aj Ultomiris, ktorý aspoň z hľadiska menej častej aplikácie sa javí ako jednoduchšie riešenie pre pacienta. Takisto blokuje viacero zložiek komplementu. Perorálna terapia by pre pacientov a rodiny znamenala absolútnu zmenu kvality života s ochorením.“

<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Preskripčné obmedzenia sú naozaj extrémne striktné. Pacienti v produktívnom veku sú odkázaní na extrémne zhoršenie stavu, aby mohli byť liečení C5 inhibítorom. Toto limituje celé rodiny a aj jednotlivcov žijúcich s týmto zriedkavým ochorením. Pacienti prichádzajú o „normálny život“.</p> <p>„Takisto podľa mojich vedomostí, pacienti v Čechách, mali Ultomiris dostupný o mnoho mesiacov (rokov) skôr, než na Slovensku.</p> <p>Lepšiemu prístupu by pomohlo, ak by na Slovensku lieky pre takto závažné ochorenia neboli limitované a ak použitím lieku len u najťažších stavov „skoro zomierajúcich“, hoci klinické dáta aj skúsenosti so zahraničia hovoria o opaku“</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Ak by išlo o perorálnu terapiu, jednoznačne by sa zvýšila kvalita života pacienta.</p> <p>Ak by bola po prvotných týždňoch liečba stabilizovaná, resp by sa sk lekári získali dostatočné skúsenosti s touto liečbou, určite by to viedlo k menej častým kontrolám u hematológa a podľa výsledkov klinických štúdií aj k obmedzeniu krvných transfúzií. Dôraz treba klásť na očkovanie proti meningokokovej infekcii ale aj ďalšie a to proti pneumokokom pred začatím užívania. Dôležité je aj to aby existovali alternatívne liečebné možnosti, nakoľko každý pacient je individuálny</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nie.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>-Nie je nám toto riziko známe.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Okrem Písomnej informácie pre používateľov, by pacienti uvítali jednoduchú informáciu o prínosoch a rizikách liečby aj s kontaktom, čo robiť ak sa vyskytnú vybrané NÚL-----</p>

<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Problém s dostupnosťou terapie pacienti a ich rodiny z ťažšieho sociálneho prostredia alebo z vylúčených komunít alebo pacienti a rodiny, ktorí z nejakého dôvodu nie sú vhodní na liečbu -----</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Perorálna terapia je rozhodne jednoduchším spôsobom, ako zostať aktívnym tak dlho ako sa len dá. Ak nedochádza k flu-like syndrómu po užití, je možné, že pacient nepocíti extrémnu zmenu svojich návykov pred obdobia diagnostikovaného ochorenia.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Ak je liečivo zaberá, zníži sa hemolýza a tým pádom aj mnohé z prejavov ochorenia. Pri tomto predpoklade, budú s najväčšou pravdepodobnosťou denné aktivity pre pacienta málo ovplyvnené. Neočakávam však, že by sa pacientovi tak zlepšil stav, aby mohol napr športovať.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Ide o perorálnu terapiu, možno predpokladať zníženie potreby ústavnej starostlivosti, čo môže byť v aktuálnej situácii v zdravotníctve prínosom. Naopak komparátori resp neliečení pacienti potrebujú transfúzie/infúzie resp nemocničnú starostlivosť.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>Je potrebné podporovať centralizovanú multidisciplinárnu starostlivosť na pracoviskách, ktoré majú skúsenosti s liečbou PNH. Na Slovensku nie je zavedený register pacientov s diagnostikovanou PNH. Neexistuje ani približný odhad prevalencie tohto ochorenia, zoznam lekárov a nemocníc, ktorí s týmto ochorením prišli do styku.</p>
<p>Hlavná správa</p>	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Je dôležité zabezpečiť včasný prístup k diagnostike a adekvátnej liečbe, aby pacienti nemuseli zažívať vážne obmedzenie zdravia resp životohrozujúce stavy a až na základe nich sa dostať k liečbe. V tejto súvislosti je dôležitá centralizácia, aby pacienti boli odosielaní k lekárom, ktorí majú skúsenosti s liečbou PNH
- Liečba PNH si vyžaduje úzku multidisciplinárnu spoluprácu a preto musí byť centralizovaná, môžu ju vykonávať iba lekári so skúsenosťami s liečbou tohto ochorenia, dostupnosť modernej liečby je aj podporou pre rozvoj hematológie vo všeobecnosti
- Vzhľadom na to, že ide o hematologické ochorenie, má výrazný dopad na kvalitu života pacientov a postihuje celý ľudský organizmus, zďaleka nejde len o únavu a dýchavičnosť v dôsledku anémie ale aj poškodenie obličiek resp riziko trombózy
- Aktuálne dostupná liečba je infúzna a vyžaduje si úzky kontakt so zdravotníckym zariadením, čo je v súčasnej dobe v sk zdravotníctve náročné na druhej strane starostlivosť o takýchto pacientov sú časovo náročná, čo má dopad aj na ostatných hematologických pacientov s inými dg
- Pre pacientov je dôležité aby mali dostupnú brožúru aj s konkrétnymi kontaktami, koho kontaktovať v prípade otázok v súvislosti s liečbou ale aj ochorením, jeho príznakmi resp nežiaducimi účinkami

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva iptakopan v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti 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 MZ SR na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 04.11.2024	Dátum odpovede: 03.12.2024	
Doplniť celé znenie reportov k nepriamym porovnaniam použitým vo farmako-ekonomickom rozboře, vrátane použitej metodiky a všetkých výsledkov.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 11.12.2024	Dátum odpovede: 18.12.2024	
Doplniť doplnenie výsledkov analýzy kvality života: priemerné východiskové skóre (počiatočné hodnoty kvality života); mediánové zmeny od počiatočnej hodnoty kvality života; priemerné skóre pri ďalších návštevách zo štúdií APPLY-PNH a APPOINT-PNH na základe dotazníka EQ-5D.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.