

Liečivo iptakopan (Fabhalta) v prvej línii liečby dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

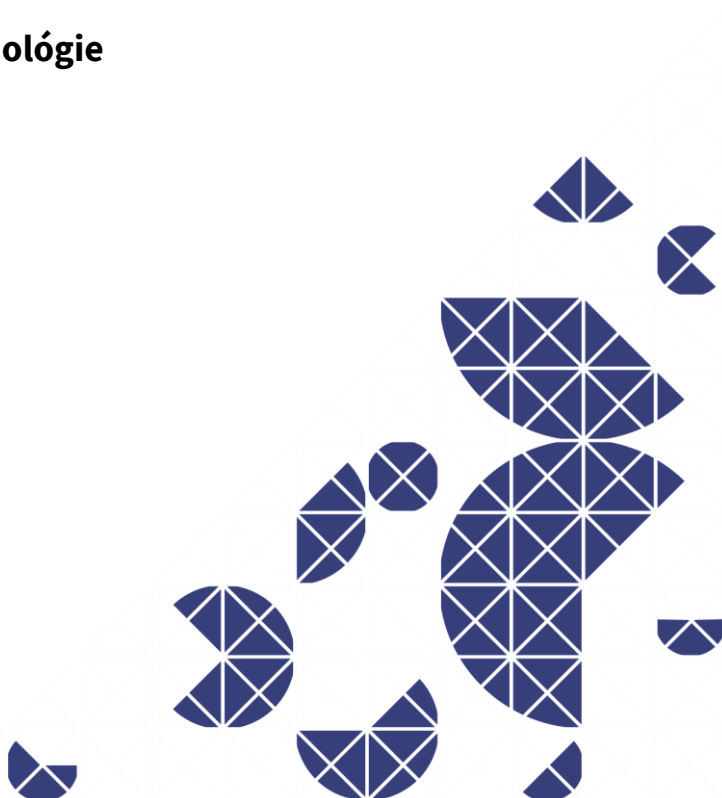
Číslo žiadosti:
35318

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: L138A

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
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	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	24
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	25
4.3. Výsledky účinnosti	31
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	34
4.5. Výsledky bezpečnosti	35
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	37
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	42
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	42
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	43
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	43
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	44
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	44
6.2. Základný scenár predložený DR	44
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	44
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	45
7.1. Etická analýza	45
7.2. Organizačné aspekty	46
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	47
7.4. Právne aspekty	48
8. Zdroje	50
9. Apendix	52
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	52
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	52
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	54
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	60
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	61

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Hlavné príznaky a symptómy PNH.....	16
Tabuľka 3: Klasifikácia PNH.....	17
Tabuľka 4: Dávkovací režim RAVU v závislosti od telesnej hmotnosti pre dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 40 kg	22
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25
Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW	27
Tabuľka 7: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií Appoint-PNH	29
Tabuľka 8: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií Appex.....	29
Tabuľka 9: Charakteristiky pacientov v štúdií Appoint-PNH.....	30
Tabuľka 10: Charakteristiky pacientov v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW.....	31
Tabuľka 11: Charakteristiky hovoriace o dĺžke liečby v štúdií Appex	31
Tabuľka 12: Zmeny v hladinách Hb vyjadrené v g/dl u pacientov liečených C5i na 126., 140., 154. a 168. deň liečby	33
Tabuľka 13: Výskyt TEAEs všetkých stupňov, miernych, stredne ťažkých a ťažkých TEAEs a podiel pacientov s prelomovou hemolýzou počas 24-týždňového základného kontrolovaného obdobia štúdií Apply-PNH a 24-týždňového základného obdobia štúdie Appoint-PNH	36

Obrázky

Obrázok 1: Schéma liečby PNH.	19
Obrázok 2: Mechanizmus účinku IPTA	20
Obrázok 3: Dizajn štúdie Appoint-PNH	26
Obrázok 4: Priemerné hladiny Hb počas prvých 24 týždňov štúdie Appoint-PNH	33
Obrázok 5: Priemerné hladiny Hb počas 48 týždňov štúdie Appoint-PNH	33
Obrázok 6: Priemerné skóre FACIT-Fatigue dotazníka počas prvých 24 týždňov štúdie Appoint-PNH.....	34
Obrázok 7: Priemerné skóre FACIT-Fatigue dotazníka počas 48 týždňov štúdie Appoint-PNH.....	34

Použité skratky

AIPW	rozšírená inverzná pravdepodobnostná metóda váženia, z angl. augmented inverse probability weighting
ATE	priemerný účinok liečby, z angl. average treatment effect
BSC	najlepšia podporná liečba, z angl. best supportive care
BSC	najlepšia podporná liečba, z angl. best supportive care
C5i	inhibítory C5 zložky komplementu
CI	konfidenčný interval, z angl. confidence interval
DCO	analýzy zberu údajov, z angl. data cut-off
DR	držiteľ registrácie
EAG	externá pracovná skupina, z angl. external assessment group
EBMT	Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene, z angl. European Society for Blood and Marrow Transplantation
EKU	ekulizumab
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
ESS	efektívna veľkosť vzorky, z angl. effective sample size
EVH	extravaskulárna hemolýza

FACIT-Fatigue	z angl. functional assessment of chronic illness therapy–fatigue
GPI	glykozylfosfatidylinozitol, z angl. glycosylphosphatidylinositol
Hb	hemoglobín
HEM	hematológ
HRQoL	z angl. health-related quality of life
CHMP	Komisia pre humánne lieky, z angl. Committee for medicinal products for human use
IO	indikačné obmedzenie
IPTA	iptakopan
IVH	intravaskulárna hemolýza
LDH	laktátdehydrogenáza
MDS	myelodysplastický syndróm, z angl. myelodysplastic syndrome
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. medical subject headings
MKCH–10	medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NO	oxid dusnatý
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PEG	pegcetakoplan
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele; z angl. population, intervention, comparator, outcomes
PIGA	fosfatidylinozitol glykán triedy A, z angl. phosphatidylinositol glycan biosynthesis class A
PNH	paroxyzmálna nočná hemoglobínúria, z angl. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
RAVU	ravulizumab
RCTs	randomizované kontrolované štúdie, z angl. randomised controlled trials
SAEs	závažné nežiaduce udalosti, z angl. serious adverse events
sct	alogénna transplantácia krvotvorných buniek, angl. stem cell transplantation
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. summary of product characteristic
TEAEs	nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe, z angl. treatment-emergent adverse events
VZP	verejné zdravotné poistenie

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Fabhalta v indikácii monoterapia dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), ktorí majú hemolytickú anémiu. **Liek Fabhalta nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal klinickú účinnosť voči jednému z komparátorov (najlepšia podporná liečba – BSC, z angl. best supportive care).** Štandardne hrazenou liečbou je BSC, čo nezodpovedá aktuálnym medzinárodným odporúčaniam. Časti pacientov s PNH je na výnimku zdravotnej poisťovne hrazená liečba ekulizumabom, alebo ravulizumabom.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- PNH je zriedkavá získaná porucha, ktorá vzniká ako následok somatických mutácií a prejavuje sa prítomnosťou hemoglobínu v moči, trombózami a anémiou. Ochorenie vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich očakávané prežívanie. Stabilizácia ochorenia by mohla viesť k návratu do bežného života s malými obmedzeniami. Štandardne hrazenou liečbou je BSC, čo nezodpovedá aktuálnym medzinárodným odporúčaniam. Časti pacientov s PNH je na výnimku zdravotnej poisťovne hrazená liečba ekulizumabom, alebo ravulizumabom.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **IPTA** = iptakopan
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** = najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care)
 - **EKU** = ekulizumab – inhibítor C5 zložky komplementu (C5i)
 - **RAVU** = ravulizumab – inhibítor C5 zložky komplementu (C5i)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DR nepredložil porovnanie IPTA s BSC, prínos IPTA voči BSC preto nepovažujeme za preukázaný.**
- **IPTA preukázal prínos voči EKU a RAVU v predmetnej indikácii. Prínos voči EKU považujeme za preukázaný na základe nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW (z angl. augmented inverse probability weighting). Prínos voči RAVU považujeme za preukázaný na základe predpokladu o podobnej účinnosti EKU a RAVU z verejne dostupných publikácií, ktoré preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU. Veľkosť prínosu IPTA voči EKU a RAVU je spojená s výraznou neistotou.**
 - Dôkazy o účinnosti IPTA pochádzajú z jednoramennej štúdie Appoint-PNH (IPTA), komparatívne rameno bolo štatisticky upravené pomocou AIPW z jednoramennej štúdie Appex (C5i). Nakoľko komparatívne rameno zo štúdie Appex zahŕňalo malé množstvo pacientov s RAVU, prínos pri nepriamom porovnaní považujeme za preukázaný len pri EKU. Na základe verejne dostupných publikácií a v súlade s NIHO hodnotením č. 78 Ultomiris však považujeme účinnosť EKU a RAVU za podobnú.
 - **Odhadovaný podiel pacientov, ktorí dosiahli zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov bol 92 % (95 % CI: 82 – 100 %) v ramene s IPTA a [] % (95 % CI: [] – [] %) v ramene s C5i, čo naznačuje [] rozdiel medzi IPTA a C5i.**
 - **Priemerná hladina Hb v 24. týždni sa oproti východiskovej hodnote zvýšila o 4,3 g/dl (95 % CI: 3,9 – 4,7 g/dl) v ramene s IPTA a o [] g/dl (95 % CI: [] – [] g/dl) v ramene s C5i, čo naznačuje [] rozdiel v účinnosti medzi IPTA a C5i.**
 - **Porovnanie kvality života IPTA s C5i nie je k dispozícii, nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW ho nezahŕňa.** Dostupné sú údaje o únave zo štúdie Appoint-PNH, kde bolo po 24 týždňoch

liečby IPTA zaznamenané priemerné zvýšenie vo FACIT-Fatigue skóre o 10,8 bodu (95 % CI: 8,7 – 12,8) oproti východiskovej hodnote.

- Na základe naivného porovnania sa **bezpečnostný profil javí byť mierne lepší pri IPTA v porovnaní s C5i, spájame ho však s vysokou neistotou**. DR nepredložil priame porovnanie bezpečnostného profilu IPTA s C5i. Nepriame porovnanie zahŕňa len reportovanie prelomovej hemolýzy zo štúdie Appex. Porovnanie IPTA s BSC nebolo dostupné v rámci sledovania klinickej účinnosti, kvality života, ani bezpečnosti.
- Internú validitu klinickej štúdie Appoint-PNH znižuje nezaslepený dizajn a chýbajúce dôkazy o dlhobojnej bezpečnosti a účinnosti IPTA. Externá validita štúdie Appoint-PNH je pre účely predmetného hodnotenia nedostatočná, nakoľko neobsahuje komparatívne rameno s ktorýmkoľvek z relevantných komparátorov.
- Internú validitu nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW znižuje neukotvený charakter prameňiaci z jednoramenného nezaslepeného dizajnu oboch zahrnutých štúdií, nedostatočná kontrola selekčného rizika skreslenia a confunderov, ako aj použitie real-world dát a retrospektívny charakter štúdie Appex. Na základe výsledkov nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW možno brať prínos za preukázaný len pri EKU, a to v dôsledku nízkeho počtu pacientov liečených RAVU. Aj prínos voči EKU je však spojený s veľkou neistotou, nakoľko ide o porovnanie odhadovaných výsledkov. Limitáciami v externej validite sú charakteristiky patientskych populácií v štúdiách Appex a Appoint-PNH. Limitáciou je tiež reportovanie výsledkov komparatívnej bezpečnosti v obmedzenom rozsahu a chýbajúce porovnanie kvality života.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **DR nepredložil klinický dôkaz pre prínos liečby IPTA voči komparátoru BSC a tak nepreukázal efektívnosť liečiva IPTA voči všetkým relevantným komparátorom** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z.
- V súlade s metodickou príručkou MZ SR, za relevantné komparátory považujeme aj EKU a RAVU, a to aj napriek tomu, že sú hrazené iba na výnimku zdravotnej poisťovne v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z. Nakoľko nie sú EKU a RAVU štandardne hrazenou liečbou, IPTA by nahrádzal aj liečbu BSC, voči ktorej DR nedokázal klinický prínos. Z toho dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť skúmanej intervencie.
- Liečivá hrazené na výnimku zdravotnej poisťovne nemajú zhodnotenú nákladovú efektívnosť, a preto by porovnanie výlučne s EKU a RAVU mohlo viesť k výslednej nákladovo neefektívnej úhrade hodnoteného lieku, čo z metodologického hľadiska nie je akceptovateľný postup.
- Nie je zaručené, že liečivá EKU a RAVU budú v budúcnosti schvaľované v rovnakej miere ako doteraz, a to aj z dôvodu reštrikcie rozpočtu poisťovní na lieky vo výnimkovom režime.

Dopad na rozpočet

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Fabhalta, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

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 zaoštvaniu 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 (04.11.2024 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 u dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu a v minulosti neboli liečení C5i, v slovenskom kontexte 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 relevantné 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 – Inklúzne kritériá

<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 EMA²</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 DR požaduje úhradu (upravená DR v odpovedi na Výzvu č. 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu symptomatických dospelých pacientov s hemolytickou formou paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH) vyžadujúcich si aktívnu liečbu inhibítorom komplementu. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: hematológ (HEM). • NIHO vytvoril pre horeuvedenú indikáciu dve hodnotenia (L138A a L138B), pričom populáciu, pre ktorú DR požaduje úhradu, rozdelil na: <ul style="list-style-type: none"> ○ Populáciu A: dospelí pacienti s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu a neboli liečení inhibítormi C5 zložky komplementu. ○ Populáciu B: dospelí pacienti s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu, po zlyhaní liečby inhibítormi C5 zložky komplementu. • Toto hodnotenie (L138A) sa týka Populácie A. <p>MeSH³: 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

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

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

³ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>(EVH) a intravaskulárnu hemolýzu (IVH) sprostredkovanú terminálnym komplementom. Blokovaním faktora B sa má znížiť rozpad červených krviniek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>MeSH: iptacopan</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Komparátory relevantné pre hodnotenú populáciu pacientov (Populácia A)</p> <p>Ekulizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab (EKU) je inhibítor terminálneho komplementu, ktorý sa s vysokou afinitou viaže špecificky na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a a C5b a zabraňuje generovaniu komplexu terminálneho komplementu C5b-9. To má znížiť rozpad červených krviniek. • Liečivo je podávané formou intravenózneho infúzie. • Liečba je rozdelená na úvodnú a udržiavaciu fázu. <ul style="list-style-type: none"> ○ Úvodná fáza: 600 mg EKU počas prvých 4 týždňov. ○ Udržiavacia fáza: 900 mg EKU počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg každých 14 ± 2 dní. <p>Ravulizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ravulizumab (RAVU) je monoklonálna protilátka IgG2/4K, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a a C5b a zabraňuje vzniku C5b-9. To má znížiť rozpad červených krviniek. • Liečivo je podávané formou intravenózneho infúzie. • Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po ktorej nasleduje udržiavacie dávkovanie. Dávkovanie závisí od hmotnosti pacienta. Dospelým pacientom sa majú udržiavacie dávky podávať v intervale jedenkrát každých 8 týždňov (3 300 mg), pričom sa začína 2 týždne po podaní nasycovacej dávky (2 700 mg). <p>Najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care) je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity.</p> <p>MeSH: eculizumab, ravulizumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<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-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
<p>Bezpečnosť</p>	<p>Frekvencia výskytu závažných 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>

⁴ [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.

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 Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- 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

- N/A

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 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 použité 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 boli použité dáta z NIHO hodnotenia č. 78 (liek Ultomiris) a NIHO hodnotenia č. 138B (liek Fabhalta s indikáciou pre Populáciu B). Dáta boli spracované autorkou (AČ) a kontrolované vedúcimi (NK, MP).

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 ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené 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 hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. 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]

Paroxysmálna nočná hemoglobínúria (PNH z angl. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) je zriedkavá získaná porucha, ktorá vzniká ako následok somatických mutácií v géne pre biosyntézu fosfatidylinozitol glykánu triedy A (PIGA, z angl. phosphatidylinositol glycan biosynthesis class A). Dôsledkom tejto mutácie je zníženie resp. absencia tzv. glykozylofosfatidylinozitolových (GPI, z angl. glycosylphosphatidylinositol) kotviacich proteínov CD55 a CD59 na bunkových povrchoch hematopoetických kmeňových buniek a ich bunkových línií. Takéto bunky sú označované ako PNH klony. Exprimovanie GPI kotiev na povrchu buniek za fyziologických okolností zabraňuje tomu, aby boli rozpoznané zložkami komplementu a deštruované. Komplementový systém je skupina proteínov, ktoré sú súčasťou imunitného systému a chránia organizmus pred infekciami. Kým CD55 antigén za fyziologických okolností inhibuje C3 zložku komplementu, CD59 inhibuje terminálny komplex komplementu. PNH je však spojená s nedostatkom GPI kotiev na červených krvinkách, čo spôsobuje, že tieto bunky sú rozpoznané komplementovým systémom a následne zničené. Tento proces vedie k chronickej hemolýze sprostredkovanej komplementom, zvyšuje riziko vzniku venózne 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, z angl. intravascular hemolysis), no časť buniek môže byť zničená aj v pečeni alebo slezine, čo sa nazýva extravaskulárna hemolýza (EVH, z angl. extravascular hemolysis). Podskupina pacientov s PNH má klinicky významnú aplastickú anémiu alebo myelodysplastický syndróm (MDS, z angl. myelodysplastic syndrome). Aplastická anémia aj MDS sú ochorenia spojené s poruchami krvotvorby.

PNH sa 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. Hoci je PNH spojená s mutáciou v PIGA géne, nie je dedičná [5]. Niektoré zdroje uvádzajú ako jediný známy rizikový faktor aplastickú anémiu. Nakoľko sa avšak niekedy aplastická anémia rozvinie aj u pacientov s PNH, jedná sa pravdepodobne skôr o obojsmerný vzťah [6, 7].

Závažnosť a symptómy [1, 2, 8]

Medzi typické príznaky PNH patrí náhly a nepravidelný (paroxyzmálny) výskyt hemoglobínu (Hb) v moči (hemoglobínúria), 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 hemoglobínúriu.

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
Hemoglobínúria
Sklerálny ikterus, žltacka
Tromboembolické príhody
Laboratórne nálezy
Cytopenia (anémia, trombocytopenia, leukopénia, pancytopenia)
Intravaskulárna hemolýza
Deficiencia železa
Hemosiderinúria*

* Hemoglobínúria a hemosiderinúria sú výsledkom uvoľňovania Hb, resp. hemosiderínu z lyzovaných erytrocytov, ktoré sa dostávajú do moču, čo vedie k jeho charakteristickej červenastej alebo hnedastej farbe a môže sa tiež považovať za subjektívny príznak PNH.

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), na základe informácií získaných od pacientov, ktorí sú jej členmi, resp. 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, pričom hrozí dialýza. Pacienti ďalej uviedli, že príznaky PNH obmedzujú jedinca vo výkone bežných činností, takže pacient potrebuje vyhľadať odborníka, najčastejšie urológa/nefrológa, prípadne hematológa alebo hematoolológa. Pacienti v pokročilom štádiu ochorenia 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 laktátdehydrogenázy (LDH), často s epizodickou makroskopickou hemoglobinúriou	Erytroidná hyperplázia, normálna alebo takmer normálna morfológia buniek	Vysoká populácia ($\geq 50\%$) 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 (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 retikulyocytov (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 (Hb) 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 hemoglobinúrie, 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

- 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, paroxýzálnej chladovej hemoglobínúrie, mikroangiopatickej hemolytickej anémie a zriedkavej autoimunitnej hemolytickej anémie).

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa držiteľa registrácie (DR) nie sú na Slovensku dostupné národné odporúčania na diagnostiku 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 svojom vstupe uviedla, že aktuálne je PNH u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení inhibítormi C5 zložky komplementu (C5i), v klinickej praxi diagnostikovaná na základe prietokovej cytometrie (FLAER), krvného obrazu, diferenciálneho leukogramu, vyšetrenia retikulocytov, stanovenia bilirubínu, LDH a haptoglobínu, priameho antiglobulínového testu a vyšetrenia kostnej drene.

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 (EBMT, z angl. European Society for Blood and Marrow Transplantation) medzi priority pri liečbe pacientov s PNH patrí normalizácia hladín Hb, 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 Hb,
 - 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) – C5i.
- Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (SCT, z angl. stem cell transplantation) – transplantácia od darcu a väčšinou sa udáva ako druhá možnosť po liečbe inhibítormi komplementu.

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

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

- Kombinovanú imunosupresiu – alternatívna metóda liečby pri zlyhaní kostnej drene u pacientov, u ktorých nie je indikovaná SCT; antitymocytárny 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.

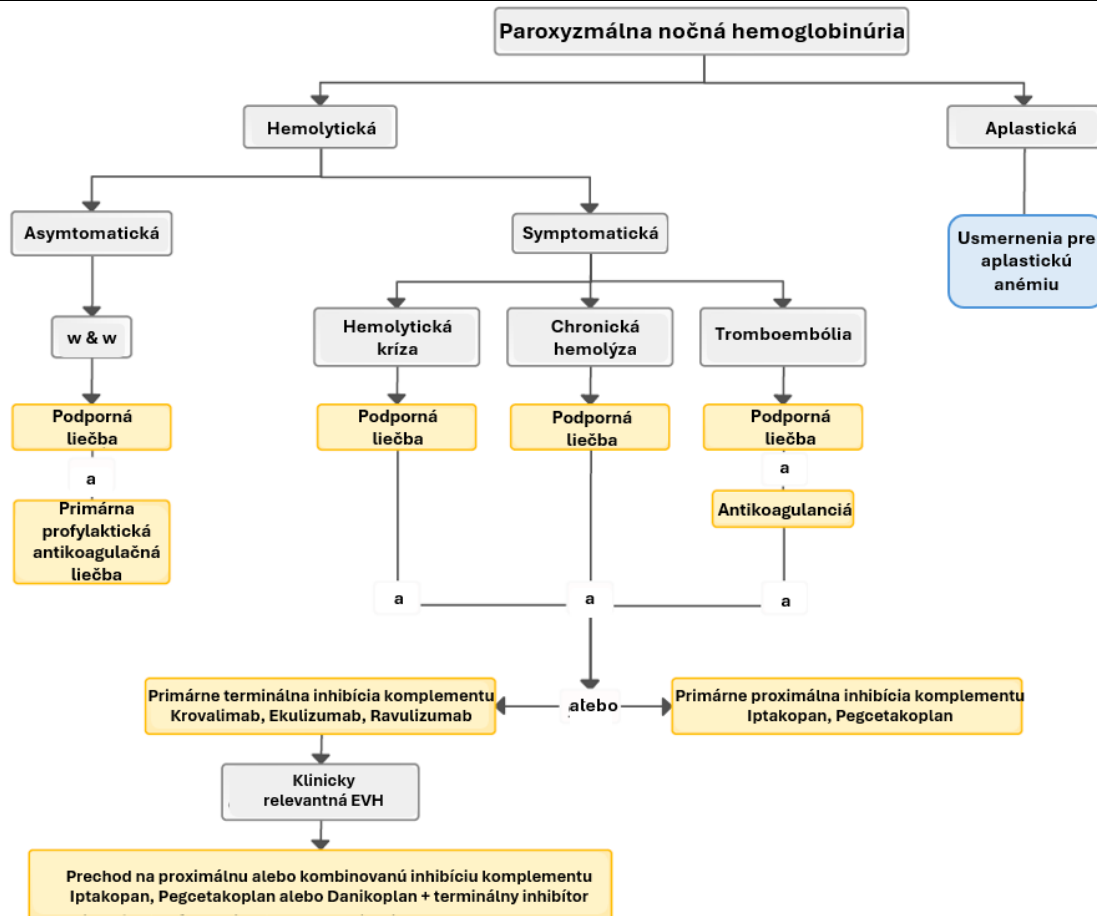
V Česku je SCT je indikovaná u pacientov s PNH a:

- S ťažkou pancytopeniou a zlyhaním kostnej drene smerom k aplastickej anémii,
- Pri rozvoji MDS,
- So závažnou hemolýzou v 2. línii liečby u pacientov nereagujúcich na EKU.

SCT sa 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 vyžadujúci aktívnu liečbu, tj. liečbu inhibítormi komplementu v 1. línii po zlyhaní BSC (v minulosti neboli liečení C5i) liečení EKU (■ %) alebo RAVU (■ %) a v následných líniiach (po zlyhaní liečby C5i) sú liečení PEG (■ %).

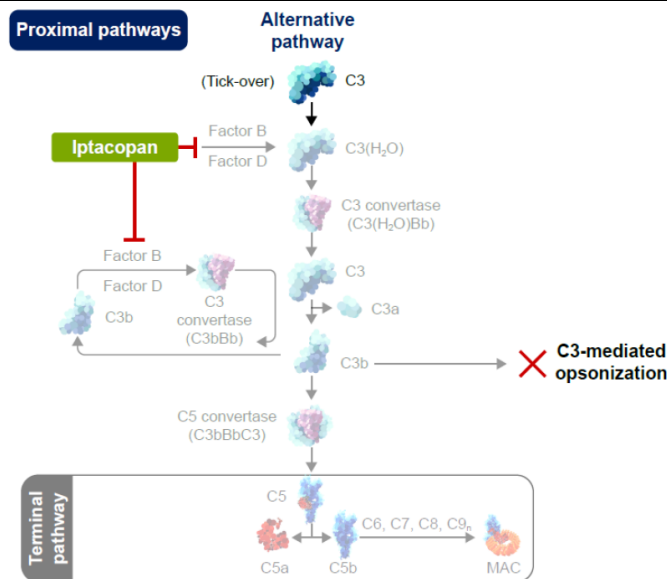
Klinická odborníčka vo vstupe potvrdila, že aktuálne pri liečbe PNH neexistujú národné štandardné postupy ani zaužívaná následná liečba. Ako intervenciu používanú pre pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i uvádza liečivá EKU a RAVU.

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, erythropoetín, chelatačné liečivá a v prípade splnenia indikačného obmedzenia (IO) aj C5i. Ďalej pacient podstupuje transfúzie krvi a krvných doštičiek.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Iptakopan (IPTA) je inhibítor proximálneho komplementu, tj. 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 EVH a IVH, čím sa má znížiť rozpad červených krviniek. Obrázok 2 znázorňuje 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 EKU, sa má liečba IPTA začať najneskôr 1 týždeň po poslednej dávke EKU a u pacientov, ktorí prechádzajú na liečbu z RAVU, sa má liečba IPTA začať najneskôr 6 týždňov po poslednej dávke RAVU [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 09/2024 vydal pozitívne odporúčanie na hradenie lieku Fabhalta v predmetnej indikácii, t.j u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i, aj u pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby C5i, na následných líniách liečby. 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 vo svojej žiadosti navrhuje úhradu zdravotnej poisťovne (ZP) za balenie lieku Fabhalta 200 mg tvrdé kapsuly, cps dur 56x200 mg pre predmetnú indikáciu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavovalo 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 aktuálna zľava predstavuje ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární, platnej od 01.01.2025.

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

V rámci pôvodnej žiadosti DR navrhol nasledovné IO:

„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.“

V odpovedi na Výzvu č. 1 DR upravil požadované IO na nasledovné znenie:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu symptomatických dospelých pacientov s hemolytickou formou paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH) vyžadujúcich si aktívnu liečbu inhibítorom komplementu.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne“

Návrh preskripčného obmedzenia: Hematológ (HEM)

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

Predmetom tohto hodnotenia (L138A) je populácia dospelých pacientov s PNH, ktorí majú hemolytickú anémiu a neboli liečení C5i (Populácia A).

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory v populácii pacientov, ktorí neboli liečení C5i (Populácia A), liečivá EKU a RAVU, ako aj najlepšiu podpornú liečbu (BSC, z angl. best supportive care). Voľba komparátorov, ktoré zvolilo NIHO sa líši od voľby komparátorov podľa DR, ktorý ako relevantné komparátory uviedol len EKU a RAVU. Podrobnú diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Liečivá EKU aj RAVU patria do skupiny C5i. Pojem C5i preto bude v nasledovných kapitolách používaný na obsiahnutie obidvoch liečiv: EKU a RAVU.

EKU je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4κ, ktorá sa viaže na proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu. U pacientov s PNH má byť nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná intravaskulárna hemolýza sprostredkovaná komplementom blokována EKU. Podľa SPC sa dávkovanie pri PNH skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 600 mg EKU podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie raz týždenne počas prvých 4 týždňov,
- Udržiavacia fáza: 900 mg EKU podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg EKU podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie každých 14 ± 2 dni [17].

RAVU je monoklonálna protilátka IgG2/4κ, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie a tak zabraňuje aktivácii terminálneho komplementu. Napojením na bielkovinu komplementu C5 a jej blokovaním má RAVU zabrániť bielkovinám komplementu, aby napádali červené krvinky, a tak má zmierniť príznaky ochorenia. Liečivo RAVU sa podáva intravenóznou infúziou. Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po 2 týždňoch od podania sa začína podávanie udržiavacej dávky. Dávkovacia schéma závisí od telesnej hmotnosti pacienta a je detailnejšie popísaná v tabuľke nižšie (Tabuľka 4) [18].

Tabuľka 4: Dávkovací režim RAVU v závislosti od telesnej hmotnosti pre dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 40 kg

Telesná hmotnosť [kg]	Nasycovacia dávka [mg]	Udržiavacia dávka [mg]	Interval dávok
≥ 40 až < 60	2 400	3 000	každých 8 týždňov
≥ 60 až < 100	2 700	3 300	každých 8 týždňov
≥ 100	3 000	3 600	každých 8 týždňov

Zdroj: [18]

BSC je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity (napr. transfúzie a antikoagulačná liečba, viac v časti 3.3.1).

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Súhlasíme s výberom EKU a RAVU ako komparátorov v populácii pacientov, ktorí neboli liečení C5i (Populácia A), za relevantný komparátor však považujeme aj BSC. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- EKU a RAVU nie sú na Slovensku v predmetnej indikácii kategorizované [19]. Napriek tomu ich však považujeme za komparátory z nasledovných dôvodov:
 - Na základe dát z účtu poistenca z roku 2023, zverejnených na stránke NCZI, vykazujú EKU aj RAVU spotrebu v diagnóze D59.5 [20],
 - Podávanie EKU a RAVU pacientom s PNH EKU je súčasťou medzinárodných odporúčaní, vrátane odporúčaní EBMT a odporúčaní Červenej knihy Českej hematologickej spoločnosti [9,10,11],
 - Klinická odborníčka vo svojom vstupe uviedla, že za komparátory v Populácii A považuje liečivá EKU a RAVU,
 - DR vykonal kvalitatívny prieskum medzi šiestimi odborníkmi z hematologických pracovísk, ktorí sa špecializujú na liečbu dospelých pacientov s PNH. V rámci kvalitatívneho prieskumu sa zisťovalo percentuálne zastúpenie dospelých pacientov s PNH na liečbe. V populácii pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení C5i, bol v prvej aktívnej liečbe PNH najviac zastúpeným liečivom EKU, s podielom ■■■ %. ■■■ % pacientov z predmetnej populácie je podľa prieskumu DR liečených RAVU [1].
- NIHO považuje za komparátor aj BSC, a to najmä z nasledovných dôvodov:
 - Nakoľko na Slovensku nie je momentálne kategorizované žiadne liečivo pre kauzálnu liečbu v danej indikácii a populácii pacientov (Populácia A) [19], štandardne hrazenou liečbou je BSC.
 - IO, ktoré navrhuje DR v odpovedi na Výzvu č. 1, z možností liečby nevyklučuje BSC, a to najmä s prihliadnutím na bod uvedený vyššie.
 - NIHO v 09/2024 vydalo hodnotenie č. 78 Ultomiris (RAVU) v podobnej indikácii, v rámci ktorého bola oslovená odborníčka z klinickej praxe. Odborníčka vo svojom vstupe uviedla, že podávanie

inhibítorov komplementu je indikované pokiaľ má pacient trombózu, renálne, prípadne pľúcne postihnutie s vysokým rizikom tromboembolickej choroby (vysoký podiel PNH klonov) [2]. Podľa SPC EKU a RAVU [17, 18], ako aj medzinárodných odporúčaní je však liečba C5i indikovaná širšej populácii pacientov (bližšie popísané v časti 3.3.1). DR v odpovedi na Výzvu č. 1 síce uviedol, že zdravotné poisťovne schvaľujú žiadosť o úhradu C5i v 100 % žiadaných prípadov, z vyjadrenia klinickej odborníčky v hodnotení č. 78 však vyplýva, že lekári na Slovensku pravdepodobne žiadajú o úhradu liečby C5i u užšej skupiny pacientov, ako by im umožňovali indikačné obmedzenia EKU a RAVU. Tento predpoklad potvrdila aj Aliancia ZCH vo svojom vstupe pre potreby aktuálneho hodnotenia, kde pacientka uviedla, že „V prvom rade, ak chcete splniť preskripčné obmedzenie, musíte doslova umierať. Pacient musí byť závislý na transfúziách a musí mať hodnotu Hb pod 10.“

- EKU a RAVU na Slovensku nie sú kategorizované a ich predpisovanie pacientom s PNH je viazané na tzv. výnimky zdravotnej poisťovne v zmysle § 88 Zákona 363/2011. V rámci NIHO hodnotenia č. 78 Ultomiris (RAVU) bol ako jeden z komparátorov pre RAVU zvolený EKU. Odborníčka z klinickej praxe v rámci predmetného hodnotenia o EKU ako komparátore uviedla, že dávky tohto liečiva by mali byť zvyšované pri nedostatočnej efektívite, avšak zvyšovanie dávky je limitované počtom/množstvom balení schváleným zdravotnou poisťovňou [2]. Je preto možné, že určitý podiel pacientov nedostáva tento komparátor v dávkach, ktoré by potrebovali.
- Nie je zaručené, že liečivá EKU a RAVU budú do budúcnosti schvaľované v rovnakej miere ako doteraz a to aj z dôvodu reštrikcie rozpočtu poisťovní na lieky vo výnimkovom režime.
- Liečivá hradené na výnimku zdravotnej poisťovne nemajú zhodnotenú nákladovú efektivitu, a preto by porovnanie výlučne s EKU a RAVU mohlo viesť k výslednej nákladovo neefektívnej úhrade hodnoteného lieku. Takýto prístup nie je z metodologických dôvodov akceptovateľný.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V predmetnej indikácii NIHO nepovažuje za relevantné komparátory pre Populáciu A liečivá krovlimab, danikopan, PEG a SCT.

Krovlimab je indikovaný na použitie v predmetnej indikácii, na európskej úrovni však bol registrovaný len nedávno (05/2024) [21] a na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný [19]. Danikopan je indikovaný ako prídavná liečba k RAVU alebo EKU [22], na Slovensku však nie je kategorizovaný, a na základe dát z účtu poistenca zverejnených na stránke NCZI nevykazuje žiadnu spotrebu [20]. PEG za komparátor nepovažujeme z dôvodu, že na základe IO je jeho podávanie možné až po podávaní C5i, teda vo vyššej línii liečby [19]. Podobne za komparátor nepovažujeme ani SCT, a to najmä z dôvodu, že táto liečba je podľa medzinárodných odporúčaní indikovaná po liečbe inhibítormi komplementu, prípadne u pacientov s ťažkou pancytopéniou a zlyhaním kostnej drene smerom k aplastickej anémii, alebo u pacientov, ktorí rozvinú MDS. SCT sa navyše neodporúča u pacientov s prekonanou trombózou a u pacientov s PNH je považovaná za rizikový zákrok [1,9,10,11]. Na základe uvedených informácií predpokladáme, že na SCT by v rámci Populácie A bol vhodný minimálny podiel pacientov, a preto ju nepovažujeme za relevantný komparátor.

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

DR nepredložil porovnanie IPTA s BSC, prínos IPTA voči BSC preto nepovažujeme za preukázaný. Porovnanie IPTA s BSC nebolo dostupné v rámci sledovania klinickej účinnosti, kvality života, ani bezpečnosti. Všetky výsledky reportované nižšie sa týkajú výhradne porovnaní IPTA s C5i.

IPTA preukázal prínos voči EKU a RAVU v predmetnej indikácii. Prínos voči EKU považujeme za preukázaný na základe nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW (z angl. augmented inverse probability weighting). Prínos voči RAVU považujeme za preukázaný na základe predpokladu o podobnej účinnosti EKU a RAVU z verejne dostupných publikácií, ktoré preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU. Veľkosť prínosu IPTA voči EKU a RAVU je spojená s výraznou neistotou.

Dôkazy o účinnosti IPTA pochádzajú z jednoramennej štúdie Appoint-PNH (IPTA), komparatívne rameno bolo štatisticky upravené pomocou AIPW z jednoramennej štúdie Appex (C5i). Nakoľko komparatívne rameno zo štúdie Appex zahŕňalo malé množstvo pacientov s RAVU, prínos pri nepriamom porovnaní považujeme za preukázaný len pri EKU. Na základe verejne dostupných publikácií a v súlade s NIHO hodnotením č. 78 Ultomiris však považujeme účinnosť EKU a RAVU za podobnú.

Odhadovaný podiel pacientov, ktorí dosiahli zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov bol 92 % (95 % CI: 82 – 100 %) v ramene s IPTA a [] % (95 % CI: [] – [] %) v ramene s C5i, čo naznačuje [] rozdiel medzi IPTA a C5i.

Odhadovaný podiel pacientov, ktorí dosiahli hladinu Hb aspoň 12 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov bol 63 % (95 % CI: 48 – 78 %) v ramene s IPTA a [] % (95 % CI: [] – [] %) v ramene s C5i, čo naznačuje [] rozdiel medzi IPTA a C5i.

Odhadovaný podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov bol 98 % (95 % CI: 92 – 100 %) v ramene s IPTA a [] % (95 % CI: [] – [] %) v ramene s C5i, čo naznačuje [] rozdiel medzi IPTA a C5i.

Priemerná hladina Hb v 24. týždni sa oproti východiskovej hodnote zvýšila o 4,3 g/dl (95 % CI: 3,9 – 4,7 g/dl) v ramene s IPTA a o [] g/dl (95 % CI: [] – [] g/dl) v ramene s C5i, čo naznačuje [] rozdiel v účinnosti medzi IPTA a C5i.

Porovnanie kvality života IPTA s C5i nie je k dispozícii, nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW ho nezahŕňa. Dostupné sú údaje o únave z klinickej štúdie Appoint-PNH, kde bolo po 24 týždňoch liečby IPTA zaznamenané **priemerné zvýšenie vo FACIT-Fatigue skóre o 10,8 bodu (95 % CI: 8,7 – 12,8) oproti východiskovej hodnote.**

DR nepredložil priame porovnanie bezpečnostného profilu IPTA s C5i. Nepriame porovnanie zahŕňa len reportovanie prelomovej hemolýzy zo štúdie Appex. Na základe naivného porovnania sa bezpečnostný profil javí byť mierne lepší pri IPTA v porovnaní s C5i, spájame ho však s vysokou neistotou.

V rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW sa uvádza, že počet prípadov prelomovej hemolýzy bol v štúdií Appex [redacted] ako v štúdií Appoint-PNH.

Bezpečnosť IPTA sme hodnotili naivným porovnaním medzi populáciou liečenou IPTA z jednoramennej klinickej štúdie Appoint-PNH a štúdie Apply-PNH (IPTA vs. C5i). Ťažké nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe (TEAEs, z angl. treatment-emergent adverse events) sa vyskytli u 2 % pacientov zo štúdie Appoint-PNH. V štúdií Apply-PNH sa ťažké TEAEs boli vyskytli u 5 % pacientov liečených IPTA a 9 % pacientov liečených C5i. V žiadnej zo štúdií neboli zaznamenané úmrtia z dôvodu TEAEs a žiadne TEAEs nevedli k ukončeniu liečby. Závažné TEAEs (SAEs) boli v štúdií Appoint-PNH zaznamenané u 10 % pacientov. V štúdií Apply-PNH zaznamenané SAEs u 10 % pacientov v ramene IPTA a u 14 % pacientov v ramene C5i.

Internú validitu klinickej štúdie Appoint-PNH možno považovať za akceptovateľnú pre zhodnotenie absolútnej účinnosti IPTA v populácii pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i. Zdrojom neistoty môže byť nezaslepený dizajn, a to najmä pri subjektívne hodnotených parametroch reportovaných samotnými pacientmi (nežiaduce udalosti a kvalita života) a chýbajúce dôkazy o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti IPTA. Externá validita štúdie Appoint-PNH je pre účely predmetného hodnotenia nedostatočná, nakoľko neobsahuje komparatívne rameno s ktorýmkoľvek z relevantných komparátorov. Rozdielom medzi danou štúdiou, klinickou praxou na Slovensku a požadovanou indikáciou **sú príslušnosť k rase a komorbidity pacientov.**

Internú validitu nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW možno považovať za nízku pre zhodnotenie prínosu IPTA voči C5i v populácii pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i, a spájame ju s neistotou. Limitáciou nepriameho porovnania je jeho **neukotvený charakter prameniáci z jednoramenného nezaslepeného dizajnu oboch zahrnutých štúdií, nedostatočná kontrola selekčného rizika skreslenia a confunderov, ako aj použitie real-world dát a retrospektívny charakter štúdie Appex.** Na základe výsledkov nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW možno brať prínos za naznačený len pri EKU, a to v dôsledku **nízkeho počtu pacientov liečených RAVU.** Aj naznačený prínos je však spojený s veľkou neistotou, nakoľko DR porovnáva dva odhady CI (**odhadovaný podiel pacientov s dosiahnutou odpoveďou zo všetkých pacientov zo štúdie Appoint-PNH a vážený odhad podielu pacientov z nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW**). Externá validita nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW je dostatočná. Limitáciami sú **charakteristiky patientskych populácií v štúdiách Appex a Appoint-PNH. Limitáciou je tiež reportovanie výsledkov komparatívnej bezpečnosti v obmedzenom rozsahu a chýbajúce reportovanie kvality života.**

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli primárne brané prebiehajúce a ukončené randomizované klinické štúdie (RCTs, z angl. randomised controlled trials) fázy 3 u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i, v rámci ktorých bol pacientom v jednom ramene podávaný IPTA a v ďalšom ramene niektorý z komparátorov. Nakoľko uvedené kritériá nespĺňala žiadna RCT, do hodnotenia bola zahrnutá jednoramenná štúdia Appoint-PNH, ktorá skúmala vplyv podávania IPTA u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i (Populácia A, Tabuľka 5) [23].

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04820530	Appoint-PNH	IPTA	-	40	ukončená 04/2023

Zdroj: [23]

Kedže pre porovnanie IPTA voči komparátorom neboli v rámci Populácie A identifikované relevantné priame porovnania v klinických štúdiách, DR vyhodnotil klinickú účinnosť IPTA voči EKU a RAVU na základe nepriameho

porovnania prostredníctvom rozšírenej inverznej pravdepodobnostnej metódy váženia (AIPW, z angl. augmented inverse probability weighting). DR v rámci pôvodnej žiadosti neuviedol metodické postupy, z ktorých pri nepriamom porovnaní vychádzal a nedodal príslušné publikácie. Doplnenie týchto informácií bolo vyžadované vo Výzve č. 1. V odpovedi na Výzvu č. 1 DR dodal neverejné nepriame porovnanie, kde sa účinnosť IPTA porovnáva s C5i. V rámci nepriameho porovnania boli dáta pre klinickú účinnosť IPTA prevzaté zo štúdie Appoint-PNH. Ako zdroj údajov o účinnosti C5i bolo využité externé rameno pacientov liečených C5i zo štúdie Appex. DR nedodal porovnanie s BSC, ktoré NIHO vyžiadalo v rámci Výzvy č. 1.

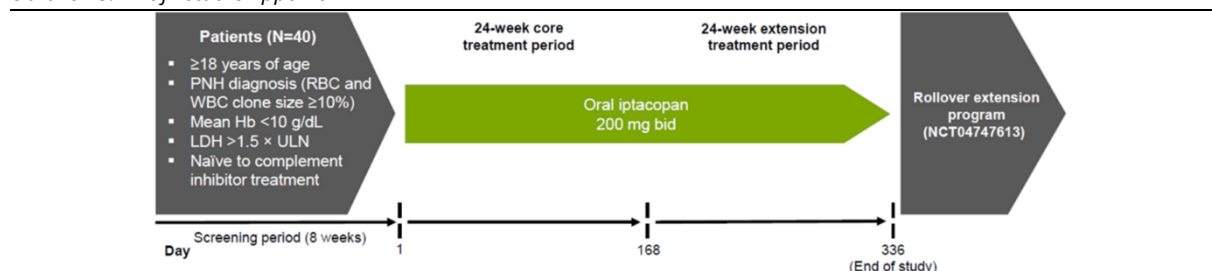
4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia Appoint-PNH [1, 23, 24]

Štúdia Appoint-PNH bola medzinárodná, multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia fázy 3, v ktorej sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť perorálnej monoterapie IPTA (200 mg) podávanej dvakrát denne u dospelých pacientov s klasickou PNH, ktorí neboli v minulosti liečení C5i.

Štúdia pozostávala z 8-týždňového skríningového obdobia, po ktorom nasledovalo 24-týždňové základné obdobie monoterapie IPTA pre účely primárnej analýzy účinnosti a bezpečnosti a po ňom 24-týždňové obdobie predĺženia liečby IPTA. Počas celých 48 týždňov pacienti prijímali IPTA dvakrát denne v dávke 200 mg. Dizajn štúdie je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 3). Primárne aj sekundárne ukazovatele boli zadané pred začiatkom klinickej štúdie, v 03/2024 však došlo k ich aktualizácii. V rámci FER DR reportuje výsledky aktualizovaných primárnych, sekundárnych a ďalších predšpecifikovaných ukazovateľov. Primárnym ukazovateľom štúdie Appoint-PNH bolo vyhodnotenie podielu pacientov so zvýšením hladiny Hb oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl bez transfúzie erytrocytov. V rámci sekundárnych ukazovateľov sa sledovali ďalšie hematologické parametre, parametre súvisiace s kvalitou života a bezpečnosťou. Sponzorom štúdie bol Novartis Pharmaceuticals [23].

Obrázok 3: Dizajn štúdie Appoint-PNH



Zdroj: [1]

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW [1]

V nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW, ktoré DR predložil v rámci odpovede na Výzvu č. 1, sa IPTA porovnáva s C5i v Populácii A, pričom využíva externé rameno pacientov liečených C5i zo štúdie Appex. AIPW je štatistická metóda, ktorá využíva dve adjustácie:

- inverznú pravdepodobnostnú metódu váženia odvodenú od propensity skóre, v rámci ktorej sú váhy aplikované na baseline dáta štúdie Appoint-PNH aj Appex
- adjustáciu výsledkov odvodenú od predikovaných výsledkov štúdie Appex a následne aplikovanú na baseline charakteristiky pacientov zo štúdie Appoint-PNH

V rámci AIPW sa tak prostredníctvom aplikovania váh a predikovaných výsledkov odhaduje ako by sa vyvíjal zdravotný stav pacientov v Appoint-PNH, ak by namiesto IPTA začali liečbu C5i.

Zahrnuté štúdie

Do nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW boli zahrnuté klinické štúdie Appoint-PNH a Appex. Appex bola neintervenčná, observačná štúdia, ktorá využívala retrospektívne údaje zo zdravotných záznamov z klinickej praxe z referenčných nemocníc pre PNH vo Francúzsku a Spojenom kráľovstve. V rámci štúdie sa sledovala hematologická odpoveď u dospelých pacientov s PNH a anémiou (Hb < 10 g/dl), ktorí v minulosti neboli liečení C5i (Populácia A) po

nasadení liečby C5i (EKU a RAVU, Tabuľka 6). Sledované ukazovatele boli vyhodnotené na základe údajov zo 6-mesačného obdobia po začatí liečby C5i, s využitím real-world dát z viacerých datasetov. Primárnym ukazovateľom štúdie bolo vyhodnotenie zvýšenia hladiny Hb oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl bez transfúzie erytrocytov, ku ktorému došlo po viac ako 14 dňoch od indexovaného dátumu (t.j. dátumu zodpovedajúcemu prvej administrácii liečiva). V rámci sekundárnych ukazovateľov sa sledovali ďalšie hematologické parametre, ktoré odrážali koncové ukazovatele v štúdií Appoint-PNH. Sponzorom štúdie bol Assistance Publique - Hôpitaux de Paris [1, 25].

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW

NCT	Poznámka	Liečebné ramená
NCT04820530	Appoint-PNH	IPTA
NCT05842486	Appex	C5i (EKU n = ■■■, RAVU n = ■■■)

Zdroj: [1, odpoveď na Výzvu č. 1]

Metóda

Štúdia Appoint-PNH [1, 23, 26]

Odpoveď na liečbu v rámci primárnych a sekundárnych ukazovateľov účinnosti nebolo možné jednoznačne stanoviť u všetkých pacientov z dôvodu chýbajúcich údajov medzi 126. a 168. dňom. DR preto reportuje výsledky klinickej štúdie Appoint-PNH pri ukazovateľoch účinnosti (1.) podiel pacientov so zvýšením hladiny Hb oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl bez transfúzie erytrocytov, (2.) podiel pacientov s dosiahnutou hladinou Hb ≥ 12 g/dl bez transfúzie erytrocytov a (3.) podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov ako **odhadovaný podiel pacientov, ktorí v danom ukazovateli dosiahli odpoveď, zo všetkých 40 pacientov zapojených do štúdie** (ďalej už len **odhadovaný podiel zo všetkých pacientov**). Výsledky zahŕňali metódu na spracovanie chýbajúcich údajov pomocou viacnásobnej imputácie. Do primárnej analýzy tak prispelo všetkých 40 pacientov zaradených do štúdie Appoint-PNH. Okrem odhadovaného podielu zo všetkých pacientov DR uvádza aj pomer absolútneho počtu pacientov, ktorí dosiahli odpoveď, voči celkovému počtu pacientov s vyhodnotiteľnými údajmi.

Ukazovateľ účinnosti (4.) zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote bol pri reportovaní výsledkov zo štúdie Appoint-PNH vyjadrený ako absolútna zmena hladiny Hb voči východiskovým hodnotám.

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW [1]

Primárne a sekundárne ukazovatele v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW boli zosúladené medzi oboma zahrnutými štúdiami, pričom koncové ukazovatele štúdie Appex odrážali koncové ukazovatele v Appoint-PNH. Pri zhodnotení patientskych charakteristík medzi štúdiami Appoint-PNH a Appex bola efektívna veľkosť vzorky (ESS, z angl. effective sample size) redukovaná o 52 %. Pre dosiahnutie rovnakej presnosti primárneho ukazovateľa ako v štúdií Appoint-PNH tak bolo nevyhnutných 75 – 90 pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami zo štúdie Appex. Confoundery a prognostické faktory boli identifikované na základe systematického prehľadu literatúry a zahŕňali nasledovné faktory: transfúzia erytrocytov, východiskové hladiny Hb, východiskové hladiny retikulocytov, zlyhanie kostnej drene (vrátane aplastickej anémie a neutropénie) a história výskytu závažných nežiaducich cievnych udalostí. Následne boli vypočítané estimátory AIPW, zohľadňujúc postup popísaný vyššie. Výsledky AIPW boli pri prvých troch ukazovateľoch účinnosti popísaných vyššie reportované ako **vážený odhad podielu pacientov** zo štúdie Appoint-PNH, ktorí by v danom ukazovateli dosiahli odpoveď, pokiaľ by miesto IPTA dostávali liečbu C5i. Zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote bola v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW reportovaná ako **ATE**. Všetky výsledky z nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW sú reportované vrátane konfidenčných intervalov (CI, z angl. confidence interval), pričom metodika AIPW uvádza, že CI získané v nepriamom porovnaní môžu slúžiť ako referenčné body pre porovnanie účinku IPTA a C5i, a to zohľadnením vzájomného prekryvu CI získaných zo štúdie Appoint-PNH (IPTA) a z nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW (C5i).

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Appoint-PNH, ani nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW nesledovali mortalitu v rámci primárnych, ani v rámci sekundárnych ukazovateľov.

Morbidita [1, 23, 24]

Podiel pacientov so zvýšením hladiny Hb oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl bez transfúzie erytrocytov bol v štúdií Appoint-PNH primárnym ukazovateľom účinnosti. Trvalé zvýšenie hladiny Hb (pacient je respondér) je definované ako zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl pri troch zo štyroch meraní vykonaných medzi 126. a 168. dňom základného obdobia štúdie bez potreby transfúzie červených krviniek medzi 14. a 168. dňom štúdie. Tento parameter bol zároveň vyhodnocovaný v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW, kde bol definovaný ako zvýšenie hladiny Hb ≥ 2 g/dl v porovnaní s východiskovou hodnotou, dosiahnuté medzi dňom 100 a 200 v absencii transfúzií erytrocytov medzi 15. a 200. dňom.

Podiel pacientov s dosiahnutou hladinou Hb ≥ 12 g/dl bez transfúzie erytrocytov bol v štúdií Appoint-PNH jedným zo sekundárnych ukazovateľov. Trvalé zvýšenie hladiny Hb (pacient je respondér) je definované ako hladina Hb ≥ 12 g/dl pri troch zo štyroch meraní vykonaných medzi 126. a 168. dňom základného obdobia štúdie bez potreby transfúzie červených krviniek medzi 14. a 168. dňom. Tento parameter bol zároveň vyhodnocovaný v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW, kde bol definovaný ako hladina Hb ≥ 12 g/dl dosiahnutá medzi dňom 100 a 200 v absencii transfúzií erytrocytov medzi 15. a 200. dňom.

Podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov bol v štúdií Appoint-PNH jedným zo sekundárnych ukazovateľov. Medzi pacientov s potrebou transfúzie boli zaradení účastníci štúdie, ktorí transfúziu dostali, alebo spĺňali kritériá pre podanie transfúzie (hladina Hb ≤ 9 g/dl s prítomnosťou príznakov vyžadujúcich transfúziu alebo Hb ≤ 7 g/dl bez ohľadu na prítomnosť príznakov vyžadujúcich transfúziu) medzi 14. a 168. dňom. Tento parameter bol zároveň vyhodnocovaný v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW, a to na základe absencií transfúzie erytrocytov medzi 15. a 200. dňom. Interkurentné transfúzie boli vyhodnocované prostredníctvom kompozitnej stratégie ako absencia úspešnej odpovede.

Zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote bola v štúdií Appoint-PNH jedným zo sekundárnych ukazovateľov. Zmena hladiny Hb bola definovaná ako priemer hodnôt zaznamenaných počas návštev medzi 126. a 168. dňom základného obdobia štúdie. V prípade, že pacient podstúpil transfúziu, hodnoty Hb namerané do 30 dní po tejto intervencii neboli zahrnuté do ďalších analýz. V nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW je tento parameter popísaný ako **priemerný účinok liečby (ATE, z angl. average treatment effect)**, ktorý je v rámci komparatívnej účinnosti vyhodnotený samostatne na deň 126, 140, 154 a 168, ale aj ako priemer všetkých 4 návštev.

Kvalita života [1, 27]

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). EQ-5D-5L pozostáva z 2 častí, z opisného EQ-5D systému a vizuálnej analógovej stupnice (VAS, z angl. visual analogue scale) EQ. Opisná časť EQ-5D hodnotí kvalitu života pacienta v 5 dimenziách (mobilita, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresia), pričom každá dimenzia môže dosahovať 5 stupňov. Pacient opisuje svoj zdravotný stav prostredníctvom ohodnotenia každej jednej dimenzie tvrdením, ktoré najpresnejšie opisuje jeho stav. Hodnotenie jednotlivých dimenzií sa následne premieta do výsledného päťciferného kódu. Na stupnici EQ VAS pacient subjektívne hodnotí svoj zdravotný stav na stupnici od „najlepší zdravotný stav, aký si viem predstaviť“ po „najhorší zdravotný stav, aký si viem predstaviť“, pričom využíva stupnicu od 0 do 100. Vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

FACIT-Fatigue (z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue) je 13-položkový dotazník, ktorý hodnotí únavu a jej dopad na bežné fungovanie a denné činnosti. Všetky škály v rámci FACIT-Fatigue dotazníka sú bodované tak, že vyššie skóre indikuje lepšie výsledky. Nakoľko každej z 13 položiek dotazníka môže byť priradená hodnota od 0 do 4, celkový rozsah možného súhrnného skóre je 0 až 52, pričom 0 je najhoršie možné skóre a 52 najlepšie.

Vyhodnotenie zmeny skóre FACIT-Fatigue oproti východiskovej hodnote bolo súčasťou sekundárnych cieľov štúdie Appoint-PNH. Zmena skóre FACIT-Fatigue bola v štúdií Appoint-PNH definovaná ako rozdiel priemeru hodnôt zaznamenaných počas návštev medzi 126. a 168. dňom základného obdobia štúdie oproti východiskovým hodnotám.

V rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW sa kvalita života neanalyzovala.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie Appoint-PNH [1, 23, 24]

Do štúdie Appoint-PNH boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s PNH (potvrdenou postihnutím populácie erytrocytov a leukocytov ≥ 10 % z celkového počtu krvných buniek pomocou vysoko-senzitívnej prietokovej cytometrie) s hladinou Hb < 10 g/dl a bez laboratórnych dôkazov o zlyhávaní kostnej drene. Ďalšie inklúzne a exklúzne kritériá sa nachádzajú v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií Appoint-PNH

Kľúčové inklúzne kritériá	Kľúčové exklúzne kritériá
<ul style="list-style-type: none"> Dospelí s diagnózou PNH potvrdenou vysoko citlivou prietokovou cytometriou s veľkosťou PNH klonu ≥ 10 % Hladina Hb < 10 g/dl LDH $> 1,5$ x horná hranica normy pri najmenej dvoch laboratórnych meraniach v klinickom centre Očkovanie proti <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> a <i>Haemophilus influenzae</i> 	<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]

Inklúzne a exklúzne kritériá nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW [1, 23, 24]

Do nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW boli zaradení pacienti zo štúdií Appoint-PNH a Appex vo veku ≥ 18 rokov s PNH (potvrdenou postihnutím populácie erytrocytov a leukocytov ≥ 10 % z celkového počtu krvných buniek) s hladinou Hb < 10 g/dl. Inklúzne a exklúzne kritériá pacientov zo štúdie Appex zodpovedali kritériám zo štúdie Appoint-PNH (Tabuľka 7, Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií Appex

Kľúčové inklúzne kritériá	Kľúčové exklúzne kritériá
<ul style="list-style-type: none"> Pacienti prvý raz liečení C5i (bez histórie ďalšej predchádzajúcej C5i liečby) Dospelí s diagnózou PNH s veľkosťou PNH klonu ≥ 10 % Hladina Hb < 10 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek v rámci jedného roka pred začiatkom liečby C5i Dedičný nedostatok komplementu Počet reticulocytov $< 60 \times 10^9/L$ Tehotenstvo

Zdroj: [1,25]

Opis populácie zo štúdií [1, 24]

Do štúdie Appoint-PNH bolo zaradených 40 pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i. 70 % pacientov podstúpilo transfúziu v rámci 6 mesiacov pred randomizáciou. Priemerná východisková hladina Hb u pacientov bola $8,2 \pm 1,1$ g/dl. Ďalšie charakteristiky pacientov zo štúdie Appoint-PNH sú uvedené nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Charakteristiky pacientov v štúdií Appoint-PNH

Charakteristiky	Iptakopan (n=40)
Vek – roky, priemer \pm SD	42,1 \pm 15,9
Počet žien (%)	17 (42)
Rasa – počet (%)	
Europidná	12 (30)
Mongoloidná	27 (68)
Negroidná	1 (2)
Index telesnej hmotnosti	
Priemer \pm SD	24,7 \pm 3,3
Medián (rozsah)	24,4 (18,9–35,7)
Čas od stanovenia diagnózy – roky, priemer \pm SD	4,7 \pm 5,5
Transfúzie erytrocytov počas 6 mesiacov pred randomizáciou	
Počet pacientov (%)	28 (70)
Priemerný počet transfúzií \pm SD	3,1 \pm 2,1
Medián počtu transfúzií (rozsah)	2 (1–8)
Hladina Hb v g/dl	
Priemer \pm SD	8,2 \pm 1,1
Medián (rozsah)	8,1 (5,8–10,0)
FACIT-Fatigue skóre	
Priemer \pm SD	32,8 \pm 10,2
Medián (rozsah)	34,3 (13–51)
Absolútny počet retikulocytov $\times 10^9/l$	
Priemer \pm SD	154,3 (63,7)
Medián (rozsah)	139 (59–325)
LDH – U/l	
Priemer \pm SD	1698,8 \pm 683,3
Medián (rozsah)	1582 (522–3244)
LDH $>1,5 \times$ ULN - počet (%)	40 (100)
Celkový bilirubín – $\mu\text{mol/l}$	
Priemer \pm SD	28,7 \pm 14,9
Medián (rozsah)	27 (8–78)
Celková veľkosť populácie PNH erytrocytov - %	
Priemer \pm SD	42,7 \pm 21,2
Medián (rozsah)	40,3 (9,0–92,9)
C3d+ PNH erytrocyty - %	
Priemer \pm SD	0,7 \pm 0,4
Medián (rozsah)	0,6 (0,1–1,9)
Celková veľkosť populácie PNH granulocytov - %	
Priemer \pm SD	86,1 \pm 18,6
Medián (rozsah)	92,5 (1,0–99,5)
História výskytu závažných nežiaducich cievnych udalostí – počet (%)	5 (12)
História ≥ 1 udalosti aplastickej anémie – počet (%)	16 (40)

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

Zdroj: [1]

Do nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW bolo zahrnutých 40 pacientov zo štúdie Appoint-PNH a [redacted] pacientov zo štúdie Appex. Charakteristiky pacientov zo štúdie Appoint-PNH a Appex (pred aplikovaním a po aplikovaní relatívnych váh) sú uvedené nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Charakteristiky pacientov v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW

Charakteristiky	Pred aplikovaním relatívnych váh		Po aplikovaní relatívnych váh
	Appoint-PNH (n = 40)	Appex (n = [redacted])	Appex (n = [redacted])
Vek – roky, priemer ± SD	42,1 ± 15,9	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
Počet žien (%)	17 (42)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Transfúzie erytrocytov počas 6 mesiacov pred randomizáciou			
Počet pacientov (%)	28 (70)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Priemerný počet transfúzií ± SD	3,1 ± 2,1	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
Hladina Hb v g/dl			
Priemer ± SD	8,2 ± 1,1	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
Absolútny počet retikulocytov ×10 ⁹ /l			
Priemer ± SD	154,3 (63,7)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
História výskytu závažných nežiaducich cievnych udalostí – počet (%)	5 (12,5)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
História ≥1 udalosti aplastickej anémie – počet (%)	16 (40,0)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

Zdroj: [neverejně nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW, dodané v odpovedi na Výzvu č. 1]

4.2.4 Čas analýzy dát

Štúdia Appoint-PNH sa začala v 07/2021. DR pracuje s výsledkami na základe analýzy zberu údajov (DCO, z angl. data cut-off) z 11/2022, po 24. týždňoch liečby. DR v rámci FER reportuje aj výsledky finálnej analýzy na základe DCO v 04/2023 (po 48. týždňoch liečby).

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW pracuje s údajmi zo štúdie Appoint-PNH zodpovedajúcimi DCO po 24. týždňoch liečby. Zber dát v rámci retrospektívnej štúdie Appex sa začal v 01/2023 a bol ukončený v 03/2023 [25]. DCO v rámci štúdie Appex zodpovedal 200. dňu od indexovaného dátumu (~ 29 týždňov). Ďalšie charakteristiky hovoriace o dĺžke liečby pacientov v štúdiu Appex sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Charakteristiky hovoriace o dĺžke liečby v štúdiu Appex

Charakteristiky	C5i (n = [redacted])	Iba EKV (n = [redacted])	Iba RAVU (n = [redacted])
Trvanie liečby			
Priemer (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Medián	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Q1 – Q3	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]
Min – max	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]

Zdroj: [neverejně nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW, dodané v odpovedi na Výzvu č. 1]

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola sledovaná v štúdiu Appoint-PNH, ani v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW 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]

V štúdiu Appoint-PNH bolo medzi dňom 126 a 168 preukázané zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, u 31 z 33 pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami (odhadovaný podiel zo všetkých pacientov: 92 %, 95 % CI: 82 – 100 %).

U pacientov v štúdiu Appoint-PNH pretrvávalo zvýšenie hladiny Hb aj v rámci ďalšej liečby, pričom v 48. týždni liečby bol nárast hladiny Hb o viac ako 2 g/dl oproti východiskovej hodnote zaznamenaný u 38 z 39 pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami (97,4 %).

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že vážený odhad podielu pacientov, ktorí by medzi dňom 100 a 200 dosiahli zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, v prípade, že by boli liečení C5i, zodpovedá ■■■ % (95 % CI: ■■■ – ■■■ %).

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

V štúdiu Appoint-PNH došlo medzi dňom 126 a 168 k dosiahnutiu hladiny Hb aspoň 12 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, u 19 z 33 pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami (odhadovaný podiel zo všetkých pacientov: 63 %, 95 % CI: 48 – 78 %).

V 48. týždni štúdie Appoint-PNH dosiahlo hladinu Hb aspoň 12 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov 31 z 39 (79,5 %) pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami.

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že vážený odhad podielu pacientov, ktorí by medzi dňom 100 a 200 dosiahli hladinu Hb aspoň 12 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, v prípade, že by boli liečení C5i, zodpovedá ■■■ % (95 % CI: ■■■ – ■■■ %).

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

Žiadnemu pacientovi v štúdiu Appoint-PNH nebola podaná transfúzia medzi 14. a 168. dňom a ani žiadny pacient nespĺnil kritériá na prijatie transfúzie (odhadovaný podiel zo všetkých pacientov: 98 %, 95 % CI: 92 – 100 %).

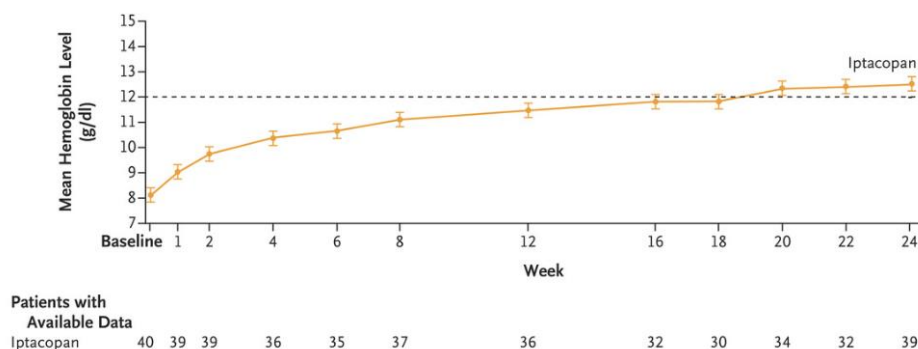
V štúdiu Appoint-PNH potreboval transfúziu erytrocytov medzi 2. a 48. týždňom liečby 1 zo 40 pacientov. Pacientovi bola transfúzia bola podaná medzi dňom 219 a 300. DR v rámci FER uvádza, že odhadovaný podiel pacientov, ktorí sa vyhli podaniu transfúzie v štúdiu Appoint-PNH medzi 2. a 48. týždňom, zo všetkých pacientov bol 97,5 % (95% CI: 92,5 – 100,0 %).

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že vážený odhad podielu pacientov, ktorí by sa medzi dňom 15 a 200 vyhli podaniu transfúzie, pokiaľ by boli liečení C5i, zodpovedá ■■■ % (95 % CI: ■■■ – ■■■ %).

Zmena hladiny Hb oproti východiskovej hodnote [1, 24]

V štúdiu Appoint-PNH bola po 24 týždňoch metódou najmenších štvorcov zistená priemerná zmena Hb oproti východiskovej hodnote na úrovni 4,3 g/dl (95 % CI: 3,9 – 4,7 g/dl). Priemerná hladina Hb v 24. týždni bola 12,6 g/dl (Obrázok 4).

Obrázok 4: Priemerné hladiny Hb počas prvých 24 týždňov štúdie Appoint-PNH

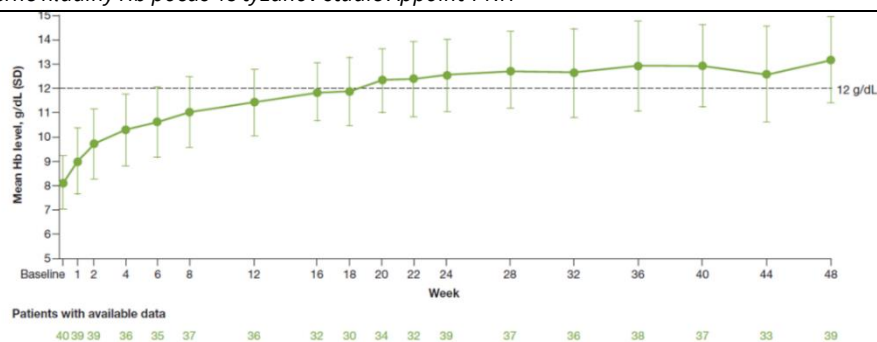


Prerušovaná čiara označuje hodnotu Hb 12g/dl, ktorá bola zadaná ako hranica pre splnenie primárnych a sekundárnych ukazovateľov v štúdiu Appoint-PNH.

Zdroj: [1, 24]

Priemerná hladina Hb dosiahla u pacientov v 48. týždni štúdie Appoint-PNH 13,24 g/dl (SD: 1,80; 95 % CI: 7,59 – 18,89 g/dl; Obrázok 5).

Obrázok 5: Priemerné hladiny Hb počas 48 týždňov štúdie Appoint-PNH



Prerušovaná čiara označuje hodnotu Hb 12g/dl, ktorá bola zadaná ako hranica pre splnenie primárnych a sekundárnych ukazovateľov v štúdiu Appoint-PNH.

Zdroj: [1]

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza u pacientov liečených C5i zmenu hladiny Hb oproti východiskovej hodnote ako ATE, ktorý je v rámci komparatívnej účinnosti vyhodnotený samostatne v určené dni, ale aj ako priemer všetkých 4 meraní (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Zmeny v hladinách Hb vyjadrené v g/dl u pacientov liečených C5i na 126., 140., 154. a 168. deň liečby

Deň liečby	ATE s vylúčením hodnôt Hb 30 dní po transfúzii (95 % CI)*	ATE so zahrnutím hodnôt Hb 30 dní po transfúzii (95 % CI)*
126	(-)	(-)
140	(-)	(-)
154	(-)	(-)
168	(-)	(-)
Priemer všetkých meraní	(-)	(-)

*explicitne nebol uvedený rozsah CI

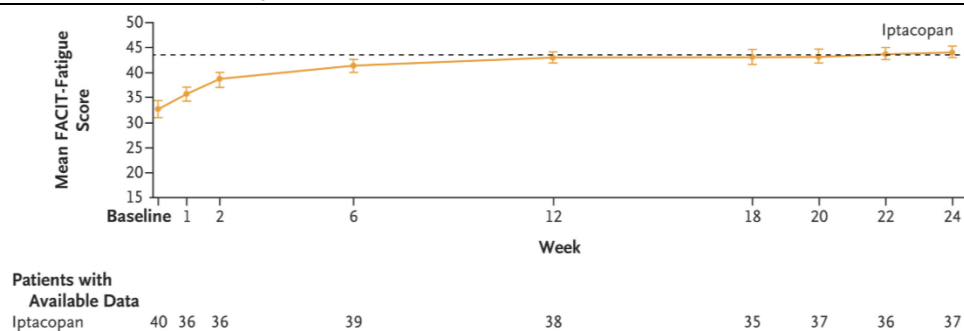
Zdroj: [neverejný nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW, dodané v odpovedi na Výzvu č. 1]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka FACIT-Fatigue [1]

V štúdií Appoint-PNH bolo po 24 týždňoch liečby IPTA metódou najmenších štvorcov zaznamenané priemerné zvýšenie vo FACIT-Fatigue skóre o 10,8 bodu (95 % CI: 8,7 – 12,8 bodu) oproti východiskovej hodnote. Protokol klinickej štúdie Appoint-PNH uvádza, že za klinicky významné zlepšenie sa považuje zmena za 5 a viac bodov (Obrázok 6) [8 – Supplementary appendix].

Obrázok 6: Priemerné skóre FACIT-Fatigue dotazníka počas prvých 24 týždňov štúdie Appoint-PNH

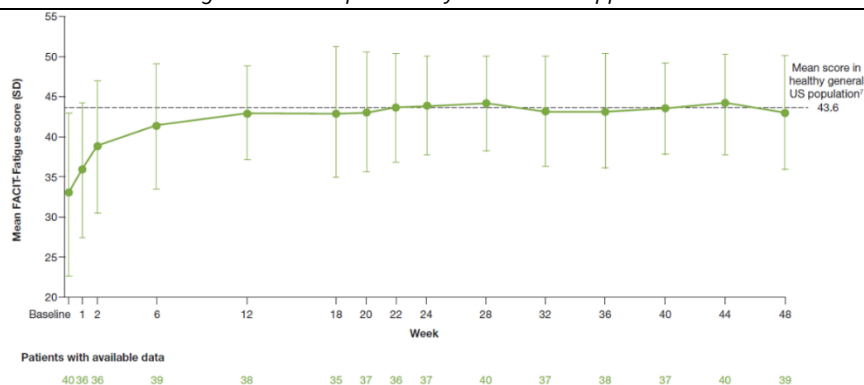


Prerušovaná čiara označuje hodnotu 43,6 bodu, čo zodpovedá priemernému skóre dotazníka FACIT-Fatigue v zdravej populácii USA.

Zdroj: [1, 24]

Priemerné zvýšenie vo FACIT-Fatigue skóre oproti východiskovej hodnote v 48. týždni liečby dosiahlo klinicky významný výsledok 10,4 bodu (SD 10,14; 95 % CI: 7,22 – 13,58 bodu) (Obrázok 7).

Obrázok 7: Priemerné skóre FACIT-Fatigue dotazníka počas 48 týždňov štúdie Appoint-PNH



Prerušovaná čiara označuje hodnotu 43,6 bodu, čo zodpovedá priemernému skóre dotazníka FACIT-Fatigue v zdravej populácii USA.

Zdroj: [1]

V rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW sa kvalita života neanalyzovala.

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií [1,23,24]

Absolútna bezpečnosť IPTA bola hodnotená na základe klinickej štúdie Appoint-PNH, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta všetkých pacientov, ktorí

dostali aspoň jednu dávku liečby. DR v rámci FER uvádza výsledky bezpečnosti zo sledovania počas 24-týždňového základného obdobia monoterapie IPTA zo štúdie Appoint-PNH.

DR v rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW reportuje výsledky porovnania bezpečnostného profilu IPTA s komparátormi z hľadiska výskytu prelomovej hemolýzy, neuvádza však výsledky komparatívnej bezpečnosti z hľadiska nežiaducich udalostí vznikajúcich pri liečbe (TEAEs, z angl. treatment-emergent adverse events), úmrtí a prerušení liečby, závažných TEAEs (SAEs, z angl. serious adverse events) a výskytu závažných nežiaducich cievnych udalostí. V Populácii A tak nie je k dispozícii žiadne priame, ani nepriame porovnanie IPTA s EKU, RAVU, alebo BSC. Bezpečnosť IPTA v porovnaní s EKU a RAVU však bola sledovaná v rámci štúdie Apply-PNH na Populácii B. Bezpečnostný profil intervencie aj komparátorov môže byť podobný u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i (Populácia A), aj u pacientov po zlyhaní liečby C5i (Populácia B). V rámci výsledkov bezpečnosti preto reportujeme aj dáta zo štúdie Apply-PNH, spájame ich však s neistotou. Apply-PNH bola randomizovaná štúdia kontrolovaná aktívnym komparátorom (C5i – EKU, alebo RAVU), ktorá pozostávala z 8-týždňového skriningového obdobia, po ktorom nasledovalo 24-týždňové základné kontrolované obdobie monoterapie IPTA pre účely primárnej analýzy účinnosti a bezpečnosti a 24-týždňové obdobie predĺženia liečby IPTA, v ktorom pacienti z ramena C5i prešli na liečbu perorálnym IPTA. DR v rámci FER uvádza výsledky bezpečnosti zo sledovania počas 24-týždňového základného kontrolovaného obdobia monoterapie IPTA, EKU a RAVU zo štúdie Apply-PNH.

Hodnotené ukazovatele

V rámci štúdie boli v súvislosti s bezpečnosťou vyhodnocované nasledovné parametre:

- TEAEs všetkých stupňov
- Mierne, stredne ťažké a ťažké TEAEs
- SAEs
- Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu kvôli výskytu akýchkoľvek nežiaducich udalostí
- Výskyt prelomovej hemolýzy
- Výskyt závažných nežiaducich cievnych udalostí

TEAEs boli definované ako akékoľvek nežiaduce udalosti medicínskeho charakteru, v klinickej štúdii udalosti hlásené medzi prvou dávkou a 30 dňami po poslednej dávke terapie [23]. TEAEs preto môžu, ale nemusia byť spojené s použitím liečby.

SAEs boli definované ako nežiaduce udalosti spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; spôsobenie vrodenej abnormality; iné nežiaduce udalosti ak vyžadovali lekársky alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov [24, Protocol, str. 73].

Výskyt klinickej prelomovej hemolýzy bol definovaný na základe zvýšenej hladiny LDH ($>1,5 \times$ horná hranica normy a zároveň zvýšená hladina v porovnaní s hodnotami nameranými počas dvoch posledných návštev) a dvoch nasledovných klinických kritérií, z ktorých muselo byť splnené aspoň jedno: 1. pokles Hb o ≥ 2 g/deciliter, 2. prejavy a symptómy ochorenia (hemoglobínúria, hemolytická kríza, dysfágia, alebo iné významné prejavy asociované s PNH) [24, Supplementary appendix, str. 9].

Výskyt závažných nežiaducich cievnych udalostí bol definovaný na základe kritérií popísaných v protokole klinickej štúdie Apply-PNH a zahŕňal stavy oklúzie, trombózy, infarktu a iné [24, Supplementary appendix, str. 10].

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1]

V rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW sa uvádza, že počet prípadov prelomovej hemolýzy bol v štúdii Appex ■ ako v štúdii Appoint-PNH. V štúdii Appex bolo do dňa 200 bolo zaznamenaných celkovo ■ takýchto udalostí u ■ (■ %) pacientov, zatiaľ čo v základnom 24-týždňovom období štúdie Appoint-PNH nebol zaznamenaný žiadny prípad prelomovej hemolýzy.

Výskyt TEAEs všetkých stupňov, miernych, stredne ťažkých a ťažkých TEAEs, ako aj podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla prelomová hemolýza v štúdiách Apply-PNH a Appoint-PNH znázorňuje Tabuľka 13.

Tabuľka 13: Výskyt TEAEs všetkých stupňov, miernych, stredne ťažkých a ťažkých TEAEs a podiel pacientov s prelomovou hemolýzou počas 24-týždňového základného kontrolovaného obdobia štúdií Apply-PNH a 24-týždňového základného obdobia štúdie Appoint-PNH

Udalosť	Apply-PNH		Appoint-PNH
	C5i (N = 35) počet pacientov (%)	IPTA (N = 62) počet pacientov (%)	IPTA (N = 40) počet pacientov (%)
Akékoľvek TEAEs	28 (80)	51 (82)	37 (92)
Závažnosť			
Mierne	13 (37)	20 (32)	26 (65)
Stredne ťažké	12 (34)	28 (45)	10 (25)
Ťažké	3 (9)	3 (5)	1 (2)
Udalosti, ktoré sa vyskytli u ≥ 4 pacientov			
Boleť hlavy	1 (3)	10 (16)	11 (28)
Hnačka	2 (6)	9 (15)	3 (8)
Nazofaryngitída	2 (6)	7 (11)	0
Nevoľnosť	1 (3)	6 (10)	2 (5)
Artralgia	1 (3)	5 (8)	0
COVID-19	9 (26)	5 (8)	6 (15)
Infekcia močových ciest	1 (3)	5 (8)	0
Abdominálna bolesť	1 (3)	4 (6)	2 (5)
Zvýšenie hladiny LDH	3 (9)	4 (6)	0
Závraty	0	4 (6)	1 (2)
Infekcia horných dýchacích ciest	3 (9)	2 (3)	5 (12)
Prelomová hemolýza	6 (17)	2 (3)	0

Zdroj: [1]

V štúdií Apply-PNH, ani Appoint-PNH neboli zaznamenané úmrtia a žiadne nežiaduce udalosti nevedli k ukončeniu liečby. Jedna pacientka v štúdií Apply-PNH prerušila liečbu IPTA z dôvodu tehotenstva. V štúdií Appoint-PNH žiadny pacient neprerušil liečbu IPTA.

Počas 24-týždňového základného kontrolovaného obdobia boli v štúdií Apply-PNH zaznamenané SAEs u 6 pacientov (10 %) v ramene IPTA a u 5 pacientov (14 %) v ramene C5i. V štúdií Appoint-PNH boli SAEs počas 24-týždňového základného obdobia zaznamenané u 4 pacientov (10 %) užívajúcich IPTA.

V štúdií Apply-PNH nebol počas 24-týždňového základného kontrolovaného obdobia v ramene C5i zaznamenaný výskyt závažných nežiaducich cievnych udalostí, avšak v ramene IPTA bola zaznamenaná takáto udalosť u jedného pacienta. V štúdií Appoint-PNH nebol počas 24-týždňového základného obdobia zaznamenaný výskyt závažných nežiaducich cievnych udalostí u žiadneho pacienta užívajúceho IPTA.

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 200 mg užívaná perorálne dvakrát denne. 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 klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita [16]

Pri hodnotení internej validity štúdie Appoint-PNH a AIPW sme vychádzali z hodnotenia externej pracovnej skupiny (EAG, z angl. External Assessment Group) pre anglický NICE [16, 28].

Klinická štúdia Appoint-PNH

Internú validitu klinickej štúdie Appoint-PNH možno považovať za akceptovateľnú pre zhodnotenie absolútnej účinnosti IPTA v populácii pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i. Nakoľko ide o jednoramennú štúdiu, zdrojom neistoty môže byť nezaslepený dizajn, a to najmä pri subjektívne hodnotených parametroch reportovaných samotnými pacientmi (nežiaduce udalosti a kvalita života). Pri hematologických parametroch, ktoré boli súčasťou primárnych a sekundárnych ukazovateľov štúdie, je riziko skreslenia nízke, nakoľko vychádzali z objektívnych meraní. Limitáciu však predstavuje aktualizácia primárnych a sekundárnych ukazovateľov účinnosti po ukončení štúdie. Definícia pôvodných a aktualizovaných ukazovateľov účinnosti bola v štúdiu Appoint-PNH veľmi podobná. Avšak, zatiaľ čo výsledky v rámci pôvodných ukazovateľov účinnosti mali byť reportované ako podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď, aktualizované ukazovatele účinnosti boli reportované ako odhadovaný podiel pacientov s dosiahnutou odpoveďou, zo všetkých pacientov v štúdiu Appoint-PNH. Odhadované výsledky zahŕňali metódu na spracovanie chýbajúcich údajov pomocou viacnásobnej imputácie. Do primárnej analýzy tak prispelo všetkých 40 pacientov zaradených do štúdie Appoint-PNH, a to aj napriek tomu, že odpoveď na liečbu nebolo možné jednoznačne stanoviť u všetkých z nich z dôvodu chýbajúcich údajov medzi 126. a 168. dňom. Nakoľko ide o odhad spracovaný na základe štatistických metód, tento prvok klinickej štúdie Appoint-PNH spája s neistotou. EAG uvádza, že dostupné dáta zo štúdie Appoint-PNH naznačujú dobrú tolerovateľnosť IPTA, ale zároveň dodáva, že nie sú známe dôkazy o dlhodobej bezpečnosti tohto liečiva, keďže pacienti v štúdiu dostávali IPTA maximálne 48 týždňov. EAG tiež uvádza, že limitáciou štúdie Appoint-PNH, ako aj Apply-PNH, je okrem relatívne krátkeho sledovaného obdobia aj malá vzorka pacientov, v dôsledku čoho nemuseli byť zachytené vzácne nežiaduce udalosti spojené s užívaním IPTA. Nakoľko je však PNH vzácne ochorenie, považujeme nízky počet pacientov za akceptovateľný. Podľa EAG tiež chýbajú dlhodobé dáta hovoriace o prevencii prelomovej hemolýzy a závažných nežiaducich cievnych udalostiach [28, s. 428].

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW

Internú validitu nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW možno považovať za nízku pre zhodnotenie prínosu IPTA voči C5i v populácii pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i. Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie Appex zodpovedajú inklúznym a exklúznym kritériám štúdie Appoint-PNH. Výsledky nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW spája s vysokou neistotou, ktorá súvisí najmä s jeho neukotveným charakterom prameňom z dizajnu zahrnutých štúdií. V prípade štúdie Appex išlo o jednoramennú nezaslepenú štúdiu a v prípade Appoint-PNH o retrospektívnu observačnú štúdiu. Neistota plynie aj z nedostatočnej kontroly selekčného rizika skreslenia a výberu confounderov. Confoundery a prognostické faktory síce boli identifikované na základe systematického prehľadu literatúry, nemožno však vylúčiť, že existujú iné confoundery a prognostické faktory, ktoré identifikované neboli. Za zásadnú limitáciu považujeme nevyrovnaný počet pacientov, ktorí boli v štúdiu Appex liečení EKV a RAVU. Počet pacientov liečených v štúdiu Appex EKV bol ■■■ a RAVU ■■■. Nakoľko pacienti užívatelia RAVU predstavovali malú časť populácie v rámci štúdie Appex, nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW považujeme za nedostatočné pre zhodnotenie klinického prínosu IPTA voči RAVU. Ďalším zdrojom neistoty sú nepravidelné časové intervaly v štúdiu Appex, v rámci ktorých pacienti absolvovali príslušné merania. Uvedená limitácia štúdie Appex je dôsledkom využitia real-world dát, nakoľko návštevy lekára a príslušné merania sú v klinickej praxi obvykle dôsledkom zmeneného zdravotného stavu pacienta. Navyše, zatiaľ čo v štúdiu Appoint-PNH boli ukazovatele účinnosti po 24. týždňoch podávania IPTA vyhodnotené medzi 126. a 168. dňom, v štúdiu Appex sa pre vyhodnotenie rovnakých ukazovateľov využilo časové rozmedzie medzi 100. a 200. dňom liečby. Samotné použitie real-world dát a retrospektívny charakter štúdie Appex je zásadným zdrojom neistoty, keďže neumožňuje takú úroveň kontroly ako prospektívna klinická štúdia. Zdrojom neistoty tiež môžu byť rozdiely v patientskych charakteristikách medzi štúdiu Appex a Appoint-PNH. Nakoľko však nebola vykonaná analýza

podskupín, nie je možné s istotou stanoviť, do akej miery mohli uvedené rozdiely v patientských charakteristikách ovplyvniť výsledky nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW.

Externá validita

Klinická štúdia Appoint-PNH

NIHO považuje externú validitu štúdie Appoint-PNH za nedostatočnú, nakoľko neobsahuje rameno so žiadnym komparátorom relevantným v rámci predmetného hodnotenia. Ďalším zdrojom neistoty sú rozdiely medzi populáciou a charakteristikami pacientov v štúdiu a v slovenskej klinickej praxi:

- 27 zo 40 pacientov (68 %) patrilo k mongoloidnej rase, pričom v slovenských podmienkach možno očakávať výrazne odlišný pomer. Nakoľko nebola vykonaná analýza podskupín, nie je známe, či je efekt liečiva ovplyvnený príslušnosťou k rase. Autori nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW uvádzajú, že príslušnosť k rase neovplyvňuje farmakokinetiku C5i ani IPTA, napriek tomu však medzirasové rozdiely v pôsobení IPTA nie je možné vylúčiť.
- Z klinického skúšania boli na základe exklúzyčných kritérií vylúčení pacienti, ktorí mali závažné súbežné komorbidity (detailne popísané v časti 4.2.3). V dôsledku exklúzyčných kritérií štúdie Appoint-PNH je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidity horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu.
- Neexistuje dôvod, ktorý by DR bránil vo vytvorení klinickej štúdie kontrolovanej aktívnym komparátorom tak ako to urobil v štúdiu Apply-PNH pri pacientoch po zlyhaní liečby C5i.

Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW

NIHO považuje externú validitu nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW za dostatočnú pre zhodnotenie klinického prínosu IPTA voči EKV. Populácia a charakteristiky pacientov v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW sú podobné pacientom v slovenskom kontexte, avšak je medzi nimi aj niekoľko rozdielov, ktoré môžu byť zdrojom neistoty:

- Nakoľko výsledky nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW vychádzajú z klinických štúdií Appoint-PNH a Appex, jedným zo zdrojov neistoty je zloženie patientských populácií v predmetných klinických štúdiách. V štúdiu Appoint-PNH je pritom zdrojom neistoty vysoký podiel pacientov patriacich k mongoloidnej rase a vylúčenie pacientov so závažnými komorbiditami.
- Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW popisuje výsledky iba pre ukazovatele účinnosti, komparatívnu bezpečnosť reportuje len v limitovanom rozsahu a údaje o kvalite života vôbec.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha štúdia DR NCT04747613, ktorej cieľom je charakterizovať dlhodobú bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť IPTA v liečbe PNH. Ukončenie tejto štúdie je naplánované na 10/2027 [29].

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úpravám PICO, nakoľko DR v odpovedi na Výzvu č. 1 upravid požadované IO. Tento aspekt je diskutovaný v časti 3.8.

Najväčšou limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

DR nepredložil porovnanie voči BSC, prínos IPTA voči BSC nepovažujeme za preukázaný. IPTA preukázal prínos voči EKV v predmetnej indikácii na základe nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW. Patientska populácia liečená RAVU v rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW zahŕňala malé množstvo pacientov. Na základe verejne dostupných publikácií, ktoré preukázali non-inferioritu RAVU voči EKV však považujeme ich účinnosť za podobnú [30, 31], čo je v súlade s NIHO hodnotením č. 78 Ultomiris [2]. Prínos IPTA voči EKV, ktorý bol preukázaný v nepriamom porovnaní prostredníctvom AIPW tak považujeme za prenosný aj voči RAVU.

Zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, bolo v štúdiu Appoint-PNH medzi 126. a 168. dňom preukázané u **31 z 33 pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami (odhadovaný podiel zo všetkých pacientov: 92 %; 95 % CI: 82 – 100 %)** a v 48. týždni liečby u **38 z 39 (97,4 %)** pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami. Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že vážený odhad podielu pacientov, ktorí by medzi dňom 100 a 200 dosiahli zvýšenie hladiny Hb oproti východiskovej hodnote aspoň o 2 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, v prípade, že by boli liečení C5i, zodpovedá **■ % (95 % CI: ■ – ■ %)**. V popísanom ukazovateli účinnosti sa **■ CI** pre vážený odhad podielu pacientov, ktorí by dosiahli odpoveď z AIPW (C5i) a **■ CI** pre odhadovaný podiel zo všetkých pacientov zo štúdie Appoint-PNH (IPTA) **■**, čo naznačuje **■ rozdiel**.

Hladinu Hb aspoň 12 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, dosiahlo v štúdiu Appoint-PNH medzi 126. a 168. dňom **19 z 33 pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami (odhadovaný podiel zo všetkých pacientov: 63 %; 95 % CI: 48 – 78 %)** a v 48. týždni liečby **31 z 39 (79,5 %)** pacientov s vyhodnotiteľnými výsledkami. Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že vážený odhad podielu pacientov, ktorí by medzi dňom 100 a 200 dosiahli hladinu Hb aspoň 12 g/dl, bez potreby transfúzie erytrocytov, v prípade, že by boli liečení C5i, zodpovedá **■ % (95 % CI: ■ – ■ %)**. V popísanom ukazovateli účinnosti sa **■ CI** pre vážený odhad podielu pacientov, ktorí by dosiahli odpoveď z AIPW (C5i) a **■ CI** pre odhadovaný podiel zo všetkých pacientov zo štúdie Appoint-PNH (IPTA) **■**, čo naznačuje **■ rozdiel**.

Podiel pacientov, ktorým nebolo potrebné podanie transfúzie erytrocytov medzi 14. a 168. dňom štúdie Appoint-PNH bol 100 % (**odhadovaný podiel zo všetkých pacientov: 98 %; 95 % CI: 92 – 100**). Medzi 2. a 48. týždňom liečby potreboval transfúziu erytrocytov 1 zo 40 pacientov. Odhadovaný podiel pacientov, ktorí sa vyhli podaniu transfúzie, zo všetkých pacientov v štúdiu Appoint-PNH medzi 2. a 48. týždňom bol **97,5 % (95% CI: 92,5 – 100,0 %)**. Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že vážený odhad podielu pacientov, ktorí by sa medzi dňom 15 a 200 vyhli podaniu transfúzie, pokiaľ by boli liečení C5i, zodpovedá **■ % (95 % CI: ■ – ■ %)**. V popísanom ukazovateli účinnosti sa **■ CI** pre vážený odhad podielu pacientov, ktorí by dosiahli odpoveď z AIPW (C5i) a **■ CI** pre odhadovaný podiel zo všetkých pacientov zo štúdie Appoint-PNH (IPTA) **■**, čo naznačuje **■ rozdiel**.

Priemerná hladina Hb v 24. týždni štúdie Appoint-PNH bola 12,6 g/dl, čo predstavuje zvýšenie oproti východiskovej hodnote na úrovni **4,3 g/dl (95 % CI: 3,9 – 4,7 g/dl)**. Priemerná hladina Hb dosiahla u pacientov v 48. týždni štúdie Appoint-PNH hladinu **13,24 g/dl (SD: 1,80; 95 % CI: 7,59 – 18,89 g/dl)**. Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW uvádza, že na 168. deň bol ATE pre zmenu hladiny Hb oproti východiskovej hodnote **■ g/dl (95 % CI: ■ – ■ g/dl)** v populácii pacientov zo štúdie Appoint-PNH, pokiaľ by boli liečení C5i (bez zahrnutia hodnôt Hb 30 dní po transfúzii). **■ CI** priemerných hladín Hb na 168. deň pre C5i so zahrnutím aj bez zahrnutia hodnôt Hb 30 dní po transfúzii a **■ CI** pre rovnaký ukazovateľ u pacientov liečených IPTA sa **■**, čo naznačuje **■ rozdiel**.

V štúdiu Appoint-PNH bolo po 24 týždňoch liečby IPTA zaznamenané **priemerné zvýšenie vo FACIT-Fatigue skóre o 10,8 bodu (95 % CI: 8,7 – 12,8 bodu) oproti východiskovej hodnote**. Priemerné zvýšenie vo FACIT-Fatigue skóre oproti východiskovej hodnote bolo **10,4 bodu (SD 10,14; 95 % CI: 7,22 – 13,58 bodu)** v 48. týždni liečby. V oboch prípadoch ide o klinicky relevantný výsledok. **Porovnanie kvality života IPTA s C5i nie je k dispozícii, nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW ho nezahŕňa.**

DR nepredložil priame porovnanie bezpečnostného profilu IPTA s C5i. Nepriame porovnanie prostredníctvom AIPW nezahŕňa porovnanie bezpečnostného profilu IPTA a C5i, s výnimkou reportovania prelomovej hemolýzy zo štúdie Appex. Na základe naivného porovnania sa bezpečnostný profil javí byť mierne lepší pri IPTA v porovnaní s C5i, spájame ho však s výraznou neistotou.

V rámci nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW sa uvádza, že počet prípadov prelomovej hemolýzy bol v štúdiu Appex **■** ako v štúdiu Appoint-PNH. V štúdiu Appex bolo do dňa 200 bolo zaznamenaných celkovo **■** takýchto udalostí u **■ (■ %)** pacientov, zatiaľ čo v základnom 24-týždňovom období štúdie Appoint-PNH nebol zaznamenaný žiadny prípad prelomovej hemolýzy.

Bezpečnosť IPTA sme hodnotili naivným porovnaním medzi populáciou liečenou IPTA z jednoramennej klinickej štúdie Appoint-PNH a štúdie Apply-PNH. Prvým problémom naivného porovnania bolo, že výskyt nežiaducich udalostí sa u pacientov liečených IPTA líšil medzi oboma klinickými štúdiami. V Appoint-PNH sa u pacientov liečených IPTA vyskytovalo celkovo viac TEAEs ako u pacientov liečených IPTA v štúdiu Apply-PNH, avšak ich závažnosť bola nižšia. Hodnota dôkazu pri naivných porovnaníach je veľmi nízka, pričom uvedená diskrepancia medzi pacientmi užívajúcimi IPTA v štúdiu Appoint-PNH a Apply-PNH predstavuje ďalšiu limitáciu naivného porovnania. Populácie pacientov zo štúdie Apply-PNH a Appoint-PNH sa líšili v mnohých základných charakteristikách (napr. vek, pohlavie, rasa, hladina Hb). Nakoľko nejde o rovnaké populácie pacientov, reportovanie výsledkov bezpečnosti zo štúdie Apply-PNH spájame s veľkou neistotou. Akékoľvek TEAEs sa vyskytli u 92 % pacientov liečených IPTA zo štúdie Appoint-PNH, pričom ťažké TEAEs sa vyskytli u 2 % pacientov. V štúdiu Apply-PNH sa akékoľvek TEAEs vyskytli u 82 % pacientov v ramene IPTA a u 80 % v ramene C5i, pričom ťažké TEAEs boli zaznamenané u 5 % pacientov liečených IPTA a 9 % pacientov liečených C5i. Prelomová hemolýza sa v štúdiu Appoint-PNH nevyskytla u žiadneho pacienta liečeného IPTA, v štúdiu Apply-PNH však bola zaznamenaná u 3 % pacientov z ramena IPTA a 17 % pacientov z ramena C5i. V žiadnej zo štúdií neboli zaznamenané úmrtia z dôvodu TEAEs a žiadne TEAEs nevedli k ukončeniu liečby. V štúdiu Appoint-PNH boli SAEs zaznamenané u 10 % pacientov užívajúcich IPTA. V štúdiu Apply-PNH zaznamenané SAEs u 10 % pacientov v ramene IPTA a u 14 % pacientov v ramene C5i. V štúdiu Appoint-PNH nebol zaznamenaný výskyt závažných nežiaducich cievnych udalostí u žiadneho pacienta užívajúceho IPTA. V štúdiu Apply-PNH nebol v ramene C5i zaznamenaný výskyt závažných nežiaducich cievnych udalostí, avšak v ramene IPTA bola zaznamenaná takáto udalosť u jedného pacienta.

Na základe nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW považujeme prínos IPTA za preukázaný len pri EKU, nakoľko počet pacientov užívajúcich RAVU bol v externom ramene zo štúdie Appex veľmi nízky. Verejne dostupné publikácie popisujúce výsledky štúdií CHAMPION-301 (NCT02946463) a CHAMPION-302 (NCT03056040), porovnávajúcich RAVU a EKU, však preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU vo všetkých preddefinovaných ukazovateľoch účinnosti, bezpečnosti a kvality života. Rozdiel v podiele pacientov, ktorí sa vyhli transfúzii bol medzi ramenami RAVU a EKU 6,8 % (95 % CI: -4,66 – 18,14) v štúdiu CHAMPION-301 a 5,5 % (-4,3 – 15,7) v štúdiu CHAMPION-302. Rozdiel vo výskyte prelomovej hemolýzy medzi ramenami RAVU a EKU bol -6,7 % (95 % CI: -14,21 – 0,18) v štúdiu CHAMPION-301 a 5,1 % (95 % CI: -8,9 – 19,0) v štúdiu CHAMPION-302. Všetky uvedené ukazovatele preukázali non-inferioritu RAVU voči EKU splnením podmienky, že dolný interval CI bol vyšší ako preddefinovaná hranica -20 % [30, 31]. Na základe uvedených informácií, považujeme účinnosť EKU a RAVU za podobnú.

Porovnanie IPTA s BSC nebolo dostupné v rámci sledovania klinickej účinnosti, bezpečnosti, ani kvality života.

Internú validitu klinickej štúdie Appoint-PNH možno považovať za akceptovateľnú pre zhodnotenie absolútnej účinnosti IPTA v populácii pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i. Zdrojom neistoty môže byť **nezaslepený dizajn**, a to najmä pri subjektívne hodnotených parametroch reportovaných samotnými pacientmi (nežiaduce udalosti a kvalita života), **aktualizácia primárnych a sekundárnych ukazovateľov účinnosti po ukončení štúdie** a **chýbajúce dôkazy o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti IPTA**. **Externá validita štúdie Appoint-PNH** je pre účely predmetného hodnotenia **nedostatočná, nakoľko neobsahuje komparatívne rameno s ktorýmkoľvek z relevantných komparátorov**. Rozdielom medzi danou štúdiou, klinickou praxou na Slovensku a požadovanou indikáciou **sú príslušnosť k rase a komorbidity pacientov**.

Internú validitu nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW možno považovať za nízku pre zhodnotenie prínosu IPTA voči C5i v populácii pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení C5i, a spájame ju s neistotou. Limitáciou nepriameho porovnania je jeho **neukotvený charakter prameniáci z jednoramenného nezaslepeného dizajnu oboch zahrnutých štúdií, nedostatočná kontrola selekčného rizika skreslenia a confounderov, ako aj použitie real-world dát a retrospektívny charakter štúdie Appex**. Na základe výsledkov nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW možno brať prínos za preukázaný len pri EKU, a to v dôsledku **nízkeho počtu pacientov liečených RAVU**. Aj prínos voči EKU je však spojený s výraznou neistotou, nakoľko DR porovnáva dva odhady CI (**odhadovaný podiel pacientov s dosiahnutou odpoveďou zo všetkých pacientov zo štúdie Appoint-PNH a vážený odhad podielu pacientov z nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW**). **Externá validita nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW** je dostatočná. Limitáciami sú **charakteristiky patientskych**

populácií v štúdiách Appex a Appoint-PNH (popísané vyššie). Zdrojom neistoty je tiež reportovanie výsledkov komparatívnej bezpečnosti v limitovanom rozsahu a chýbajúce reportovanie kvality života.

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

DR bol vo Výzve č. 1 požiadaný, aby doplnil podklady pre porovnanie IPTA s BSC ako relevantným komparátorom podľa NIHO. DR požiadavke nevyhovel a nepredložil klinický dôkaz pre zhodnotenie prínosu IPTA voči BSC. DR nepreukázal efektívnosť liečiva IPTA voči všetkým relevantným komparátorom podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z.

V súlade s metodickou príručkou MZ SR, za relevantné komparátory považujeme EKU aj RAVU, a to aj napriek tomu, že sú hradené iba na výnimku zdravotnej poisťovne v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z. Nakoľko nie sú EKU a RAVU štandardne hradenou liečbou, **v tomto prípade IPTA by nahrádzal aj liečbu BSC, voči ktorej DR nepreukázal klinický prínos. Z toho dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť skúmanej intervencie.**

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

N/A

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

N/A

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

N/A

5.2.3 Údaje o kvalite života

N/A

5.2.4 Klinická bezpečnosť

N/A

5.2.5 Náklady

N/A

5.2.6 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

N/A

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

N/A

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

N/A

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

N/A

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

N/A

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

N/A

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

Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Fabhalta, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

6.2. Základný scenár predložený DR

N/A

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

N/A

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

N/A

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

N/A

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

N/A

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

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)

Klinické dáta preukázali prínos liečby IPTA voči C5i bez identifikovaných výrazných strát na zdraví. Absolútna bezpečnosť IPTA sa javí byť postačujúcou [1].

Klinická odborníčka vo svojom vstupe uviedla, že očakáva významný klinický prínos IPTA voči súčasnej štandardnej liečbe PNH na Slovensku, a to najmä z hľadiska redukcie intravaskulárnej a extravaskulárnej hemolýzy. Očakávania klinickej odborníčky ■■■ s výsledkami nepriameho porovnania prostredníctvom AIPW, kde bol výskyt prelomovej hemolýzy zaznamenaný u ■■■ % pacientov užívajúcich C5i, zatiaľ čo u pacientov užívajúcich IPTA sa v základnom 24-týždňovom období prelomová hemolýza nevyskytla vôbec. Odborníčka ďalej uviedla, že perorálna liečba zvyšuje kvalitu života pacientov a umožňuje im normálne prežívanie pracovných a voľnočasových aktivít. Slovenská Aliancia ZCH uviedla, že perorálna terapia IPTA môže znížiť potrebu ústavnej starostlivosti, čo môže byť v aktuálnej

situácii v zdravotníctve prínosom. Naopak, neliečení pacienti, alebo pacienti liečení komparátormi potrebujú podľa Aliancie ZCH transfúzie/infúzie či nemocničnú starostlivosť. Perorálnu formu podania označilo ako najväčšiu výhodu IPTA viac ako 30 % pacientov, ktorí sa zúčastnili na kvalitatívnom rozhovore v rámci štúdií Appoint-PNH a Apply-PNH. Odborníčka aj pacienti tak vnímajú perorálnu formu podania IPTA ako výhodu voči ostatným liečivám a spájajú ju s predpokladanou lepšou kvalitou života. Klinicky významné zlepšenie kvality života v porovnaní s východiskovým stavom pritom bolo zaznamenané aj v klinickej štúdii Appoint-PNH, a to v 24. aj 48. týždni štúdie. Porovnanie kvality života voči komparátorom však nebolo k dispozícii, a tak nie je známe, či má užívanie IPTA prínos v kvalite života v porovnaní s liečbou C5i, alebo BSC [1].

Počas hodnotenia sme neidentifikovali etické prekážky pre získanie dôkazov.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Liečba EKU, RAVU a BSC vyžaduje vzhľadom na ich charakter častejšie návštevy zdravotníckeho zariadenia. Klinická odborníčka v tomto kontexte uviedla, že perorálna liečba IPTA podávaná v domácom prostredí zlepšuje kvalitu života pacientov a umožňuje normálne prežívanie pracovných a voľnočasových aktivít. Podľa odborníčky by tak nekategorizovanie hodnoteného liečiva zamedzilo prístup k perorálnej liečbe, ktorá umožňuje chronicky chorým pacientom, vyžadujúcim dlhodobú (celoživotnú) liečbu, normalizáciu kvality života.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Kategorizácia IPTA by ukrojila časť finančných zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP), ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet nebol vyčíslený kvôli nemožnosti zhodnotenia nákladovej efektívnosti IPTA. Nie je preto zrejme, koľko by táto čiastka predstavovala.

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. Použitie IPTA môže zvyšovať pravdepodobnosť vzniku závažných infekcií spôsobených 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. Očkovanie predstavuje dodatočnú záťaž pre zdravotnícky personál, avšak podobne je očkovanie odporúčané aj pri komparátoroch EKU a RAVU [12].

RAVU aj EKU sú podávané zdravotníckym pracovníkom a musia sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo zápalovými neurologickými ochoreniami. Z daného dôvodu obe liečivá predstavujú organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál. Avšak RAVU sa podáva v porovnaní s EKU menej často (každých 8 týždňov vs. každé 2 týždne) preto RAVU vedie k menšej organizačnej záťaži v porovnaní s EKU. S organizačnou záťažou pre zdravotnícky personál a pacientov je spojená aj liečba BSC, nakoľko zahŕňa podávanie transfúzií erytrocytov v zdravotníckom zariadení, ako aj užívanie antikoagulancií, ako nízkomolekulárny heparín a warfarín, pacientmi. Pri BSC považujeme vzniknutú záťaž pre pacienta za nižšiu ako pri EKU a RAVU. Všetky komparátory (EKU, RAVU aj BSC) však predstavujú pre zdravotnícky personál aj pre pacienta vyššiu záťaž ako liečba IPTA.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať hematológ. 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 ZCH 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 pacientskej organizácie existujú pacienti, ktorí v súčasnosti nemajú prístup k dostupnej liečbe. Problém s dostupnosťou terapie môžu mať napríklad pacienti a ich rodiny z ťažšieho sociálneho prostredia alebo z vylúčených komunití. Zapojená pacientska organizácia sa vyjadrila, že dostupnosť terapie nie je dobrá ani u pacientov, ktorí z nejakého dôvodu nie sú vhodní na liečbu a ďalej udáva, že IO sú 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 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. Podobné očakávaní má od liečby IPTA aj klinická odborníčka, ktorá predpokladá, že liečba IPTA môže viesť k normálnemu prežívaniu pracovných aj voľnočasových aktivít. Užívanie IPTA bolo v štúdií Appoint-PNH spojené so zvýšením kvality života voči východiskovému stavu v 24. aj 48. týždni. Na druhej strane však v kvalite života nebol preukázaný prínos IPTA voči komparátorom. Dáta z klinickej štúdie nie sú dostatočné pre zhodnotenie vplyvu podávania IPTA na prácu a každodenný život.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient by mal byť informovaný o liečbe, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom aké sú mílniky a ciele liečby.

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

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Liečba IPTA je indikovaná dospelým pacientom. Liek Fabhalta nebol skúmaný 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. Kontraindikovaní sú tiež pacienti 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 IPTA. 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 IPTA u gravidných žien. Nie je známe, či sa IPTA vylučuje do ľudského materského mlieka. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch IPTA na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka [12].

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Alena Černáčková, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: AČ je prvou autorkou hodnotenia; NK viedla medicínsku časť hodnotenia (najmä časti 3 a 4); MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4).

Podpora

Klinická odborníčka: MUDr. Eva Bojtárová, PhD.

Pacientske organizácie: Slovenská aliancia zriedkavých chorôb

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

Černáčková A., Královič N., Palenčár M.: Liečivo iptakopan (Fabhalta) v prvej línii liečby dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktorí majú hemolytickú anémiu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L138A; 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 01/2025 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. Dostupné v 01/2025 z: <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 01/2025 z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/#_NBK562292_dtls
- [5] Healthline; What You Need to Know About Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.healthline.com/health/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>
- [6] Rare Disease Advisor; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-risk-factors/>
- [7] MedlinePlus; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Dostupné v 01/2025 z: <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. Dostupné v 01/2025 z: <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 01/2025 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 01/2025 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 01/2025 z: https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/EBMT_Practical%20Guides%20for%20Patients_Paroxysmal%20Nocturnal%20Haemoglobinuria%20%28PNH%29_UK.pdf
- [12] EMA Súhrn charakteristických vlastností lieku Fabhalta. Dostupné v 01/2025 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. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [14] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [15] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanых-nekategorizovanych-liekov>
- [16] NICE; Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance [TA100] Published: 04 September 2024. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta100/resources/iptacopan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-2973528206577349>
- [17] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Soliris. Dostupné v 01/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Ultomiris. Dostupné v 01/2025: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf
- [19] Zoznam kategorizovaných liekov 01.01.2025 – 31.01.2025. Dostupné online 01/2025 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202501>

- [20] Účet poistenca – humánne lieky hražené z verejného zdravotného poistenia v SR, rok 2023. Dostupné online 01/2025 z odkazu: 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, Piasky, dostupné online 01/2025 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piasky#authorisation-details>
- [22] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Voydeya. Dostupné v 01/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_sk.pdf
- [23] 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 01/2025 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530?term=NCT04820530>
- [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 01/2025 z: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2308695>
- [25] ClinicalTrials.gov. Hematological Response in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Anti-C5 Antibody: an External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients (APPEX). Dostupné v 01/2025 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842486?term=NCT05842486>
- [26] 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 01/2025 z: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2308695>
- [27] Euroqol; EQ-5D. Dostupné online 01/2025 z odkazu: <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/>
- [28] NICE; Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Committee papers [TA100] Published: 04 September 2024. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/documents/committee-papers>
- [29] ClinicalTrials.gov.: Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04747613>
- [30] Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539. Dostupné v 01/2025 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510080/>
- [31] Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549. Dostupné v 01/2025 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510079/>

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 nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, 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)	[REDACTED]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Populácia A: absencia hemolýzy, t.j. úprava anémie, vzostup hemoglobínu, pokles retikulocytov, LD a bilirubínu

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>Populácia B: absencia reziduálnej anémie (extravaskulárnej hemolýzy)</p> <p>2. Populácia A: normalizácia hladiny hemoglobínu, haptoglobínu, laktátdehydrogenázy, počtu retikulocytov, bilirubínu, negat.priamy antiglobulínový test Populácia B: normalizácia hladiny hemoglobínu, haptoglobínu, laktátdehydrogenázy, počtu retikulocytov, bilirubínu, negat.priamy antiglobulínový test</p> <p>3. Populácia A: áno, pre súčasný pozitívny vplyv na intravaskulárnu + extravaskulárnu hemolýzu</p> <p>4. Populácia B: áno, pre súčasný pozitívny vplyv na intravaskulárnu + extravaskulárnu hemolýzu</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Populácia A: 10 – 15 / rok Populácia B: 10 – 12 / rok</p> <p>2. Populácia A: nie Populácia B: nie Proximálne inhibítory komplementu, medzi ktoré patrí aj hodnotené liečivo, majú dokázanú superiornú účinnosť oproti inhibítorm terminálneho komplementu</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Populácia A: Populácia B:</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Populácia A: prietoková cytometria (FLAER), krvný obraz, diferenciálny leukogram, retikulocyty, bilirubín, laktátdehydrogenáza, haptoglobín, priamy antiglobulínový test, vyšetrenie kostnej drene Populácia B: krvný obraz, diferenciálny leukogram, retikulocyty, bilirubín, laktátdehydrogenáza, haptoglobín, priamy antiglobulínový test</p> <p>2. Populácia A: eculizumab, ravulizumab Populácia B: pegcetacoplan</p> <p>3. Populácia A: nie Populácia B: nie</p> <p>4. Populácia A: nie je Populácia B: nie je</p>
<p>B0004</p> <p>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 ambulatnom stacionári) intravenóznou infúziou raz za 14 dní ravulizumab: na hematologickom pracovisku (v ambulatnom 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</p>	<p>Populácia A: nie Populácia B: nie</p>

Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
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.	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
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Populácia A: hematológ, dospelí pacienti s hemolytickou anémiou a PNH klonom (potvrdenou diagnózou paroxyzmálnej nočnej hemoglobinúrie) Populácia B: hematológ, dospelí pacienti s hemolytickou anémiou a PNH klonom (potvrdenou diagnózou paroxyzmálnej nočnej hemoglobinúrie)
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Populácia A: • Populácia B:
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<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 hemoglobinúriou, 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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia 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. Infirmácie 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

<p>A0005, A0004, H0200</p> <p>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?</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>H0002</p> <p>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?</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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 nemože pracovať.</p> <p>Pacienti, ktorí bohužiaľ nespĺňajú indikačné obmedzenia a nemajú indikovanú liečbu, sú závislí na pravidelných transfúziách (riziko posttransfúzných reakcií) a v horšom prípade aj dialýze.</p> <p>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.</p> <p>Cesta s PNH často končí život zachraňujúcou transplantáciou kostnej drene. Následne, je vzhľadom k nízkym hladinám hemoglobínu potrebná starostlivosť tretej osoby aspoň pol roka .</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	

<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>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 hradiť vakcínu 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 spreď 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? Uveďte, 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. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom 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 porovnanie výsledkov účinnosti a bezpečnosti iptakopanu (IPTA) voči komparátoru najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care) v populácii pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH) v minulosti nepredliečených liekmi zo skupiny C5i. Zároveň aktualizovať farmako-ekonomický model o nákladovú efektívnosť IPTA v porovnaní s komparátorom BSC a zahrnúť komparátor BSC aj do modelu dopadu na rozpočet.	Držiteľ registrácie zásadne nesúhlasí s tým, že BSC je relevantným komparátorom. Uvádza, že podľa znenia indikácie je liek Fabhalta určený iba pacientom so symptomatickou klinickou formou PNH s klinickým dôkazom hemolýzy, pričom podľa zahraničných odporúčaní je potrebné symptomatických pacientov s klinicky relevantnou hemolýzou liečiť aktívnou liečbou liečivami s terminálnou inhibíciou komplementu, resp. proximálnou inhibíciou komplementu a nie ponechať ich na podpornej liečbe. DR tiež uvádza, že neexistujú platné usmernenia, ktoré by odporúčali liečbu klinicky manifestovanej PNH s preukázateľnou hemolýzou výlučne s BSC. V odpovedi na Výzvu č. 1 tiež DR uvádza, že nedisponuje modelom, k ktorom by bola porovnávaná účinnosť a bezpečnosť lieku Fabhalta s BSC. DR sa odvoláva aj na definíciu termínu komparátor podľa Metodického pomôcky. Svoj názor podkladá aj zhodnotením manažmentu liečby BSC u pacientov s PNH klinickou odborníčkou. DR tiež navrhol zmenu IO.	Odpoveď neakceptujeme. Nakoľko na Slovensku nie je momentálne kategorizované žiadne liečivo pre kauzálnu liečbu v Populácii A, štandardne hrazenou liečbou je BSC. IO, ktoré navrhuje DR v odpovedi na Výzvu č. 1, z možnosti liečby nevyklučuje BSC. Výber komparátorov je detailne diskutovaný v časti 3.9
Doplniť celé znenie reportov k nepriamym porovnaniam použitým vo farmako-ekonomickom rozbere, vrátane použitej metodiky a všetkých výsledkov.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 11.12.2024	Dátum odpovede: 18.12.2024	
Doplniť výsledky analýzy kvality života: priemerné východiskové skóre (počiatočné hodnoty kvality života); mediánové zmeny od počiatočnej hodnoty kvality života; priemerné skóre pri ďalších návštevách zo štúdií	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme. Nakoľko však v hodnotení nestanovujeme nákladovú efektívnosť lieku, predložené dáta v tejto indikácii (Populácia A) ďalej nezpracovávame.

APPLY-PNH a APPOINT-PNH na základe dotazníka EQ-5D.		
--	--	--