

Liečivo efanesoktokog alfa (Altuvoct) na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadostí: 35730, 35731, 35732, 35733, 35734, 35735; ATC skupina: B02BD02; ŠÚKL kódy: 6663E, 6664E, 6666E, 6667E, 6668E, 6669E).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.04.2025*

Autori: Mgr. Alexandra Jančíková, Mgr. Nina Královič, PhD., Mgr. Lukáš Šeliga, PhD., Mgr. Filip Tomek, Daniel Kozák, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo efanesoktokog alfa (Altuvoct) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania 29.11.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.11.2024), t.j. termín 08.04.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Altuvoct v predmetnej indikácii **nie je** aktuálne na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Altuvoct v predmetnej indikácii je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Altuvoct zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.04.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na:

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35730>

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

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

Problematika

Hemofília je vrodené ochorenie prejavujúce sa poruchou zrážanlivosti krvi a krvácaním. Ľudia s hemofíliou sú náchylní na nadmerné krvácanie nie len pri úrazoch/operáciách, ale aj na spontánne krvácanie do kĺbov, svalov, mäkkých tkanív či intrakraniálne krvácanie, pričom môže ísť o život ohrozujúce stavy. Krvácanie do svalu alebo kĺbu sa prejavuje lokálnou bolesťou, opuchom, stuhnutosťou a ťažkosťami s ich použitím. Opakované krvácanie môže spôsobiť ďalšie zdravotné problémy, ako je artritída. Vďaka súčasnej liečbe sa znížila úmrtnosť pacientov s hemofíliou A na úroveň všeobecnej populácie.

Hemofílie vznikajú pri nedostatku faktorov zrážania krvi: faktora VIII (hemofília A), faktora IX (hemofília B), faktora XI (hemofília C). Hemofília A (HA) je najčastejšia, viac ako polovica pacientov má ťažkú formu HA, pri ktorej je aktivita faktora VIII < 1 %. Liečba spočíva v nahradení chýbajúcich faktorov zrážania. U časti pacientov sa vytvoria protilátky (inhibítory), ktoré blokujú aktivitu daného faktora. V januári 2023 bolo na Slovensku evidovaných 564 pacientov s HA, z toho 250 pacientov s ťažkou HA (informácie od klinického odborníka).

Rizikovými faktormi pre vznik HA sú genetická predispozícia a mužské pohlavie, keďže spravidla ide o recesívne dedičné ochorenie viazané na X-chromozóm na géne F8. Ťažká hemofília je takmer výlučne ochorením mužov, ženy sú zväčša prenášačky bez príznakov alebo s miernou formou ochorenia. Hladiny koagulačných faktorov sú ovplyvnené stavmi ako tehotenstvo, iné prebiehajúce ochorenia a stres.

Výber liečby závisí od závažnosti ochorenia. Liečba je buď profylaktická, alebo ako liečba podľa potreby (on-demand) a liečba epizód krvácania.

Držiteľ registrácie požiadal 29.11.2024 o úhradu lieku Altuvoct (liečivo efanesoctokog alfa) pre balenia plv iol + solv. s rôznymi silami (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU) na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) s ďalšími podmienkami (pozri Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Altuvoct v predmetnej indikácii v 04/2024.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva efanesoctokog alfa (liek Altuvoct) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s hemofíliou A na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo efanesoctokog alfa (liek Altuvoct) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva efanesoctokog alfa (liek Altuvoct)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) Diagnóza podľa MKCH-10: D66 Dedičný nedostatok faktora VIII <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Altuvocť je indikovaný na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hradená liečba sa môže indikovať pri liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII): <ul style="list-style-type: none"> a) vo všetkých vekových skupinách, ktorí sú v súčasnosti liečení rekombinantnými faktormi VIII alebo rekombinantnými faktormi VIII s predĺženým účinkom alebo nefaktorovou liečbou. b) u detských pacientov do ukončeného 7. roku života so zlým žilovým prístupom alebo veľkou záťažou pri i.v. podaní alebo so zvýšeným rizikom krvácania. Preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ) <p>MeSH²: Hemophilia A</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Efanosoktokog alfa (EFA)</p> <ul style="list-style-type: none"> EFA je rekombinantný fúzny proteín, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA, ktorý dočasne nahrádza chýbajúci koagulačný faktor VIII nevyhnutný pre účinnú hemostázu. EFA je navrhnutý tak, aby biologický polčas EFA bol predĺžený oproti štandardným faktorom VIII. Dávkovanie: <ul style="list-style-type: none"> profylaxia: 50 IU/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne prevencia krvácania pri chirurgických výkonoch: 50 IU/kg jednorazovo a podľa druhu a rozsahu výkonu možno dávku opakovať na základe klinickej potreby terapia krvácania: jednorazová dávka 50 IU/kg, opakovanie dávky každé 2 – 3 dni do zastavenia krvácania <p>MeSH: Factor VIII</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> plazmatické faktory VIII s krátkym biologickým polčasom (pdCFC) rekombinantné faktory VIII s krátkym biologickým polčasom (rCFC-SHL) rekombinantné faktory VIII s predĺženým biologickým polčasom (rCFC-EHL) emicizumab <p>MeSH: Factor VIII, emicizumab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> ABR (z angl. annualised bleeding rate) – ročný výskyt epizód krvácania HJHS (z angl. hemophilia joint health score) – skóre zdravia kĺbov pri hemofílii <p>Kvalita života</p>

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

	<ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³, Haem-A-QoL⁴, Haemo-QoL-SF6⁵ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <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 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: <ul style="list-style-type: none"> Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: <ul style="list-style-type: none"> Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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

⁴ Haem-A-QoL (z angl. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults) – dotazník na zhodnotenie kvality života dospelých s hemofíliou. Dotazník obsahuje 10 domén, výsledkom je skóre 0-100, kde nižšie číslo znamená lepšiu kvalitu života

⁵ Haemo-QoL-SF (z angl. Haemophilia-Quality of Life-Short Form) – skrátený dotazník na zhodnotenie kvality života detí a adolescentov s hemofíliou. Obsahuje 35 otázok, výsledkom je skóre 0-100, kde nižšie číslo znamená lepšiu kvalitu života

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CAD¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canada's Drug Agency.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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