

Liečivo koncizumab (Alhemo) na profylaktickú liečbu stredne ťažkej a ťažkej hemofílie B bez inhibítora faktora IX u pacientov vo veku 12 a viac rokov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

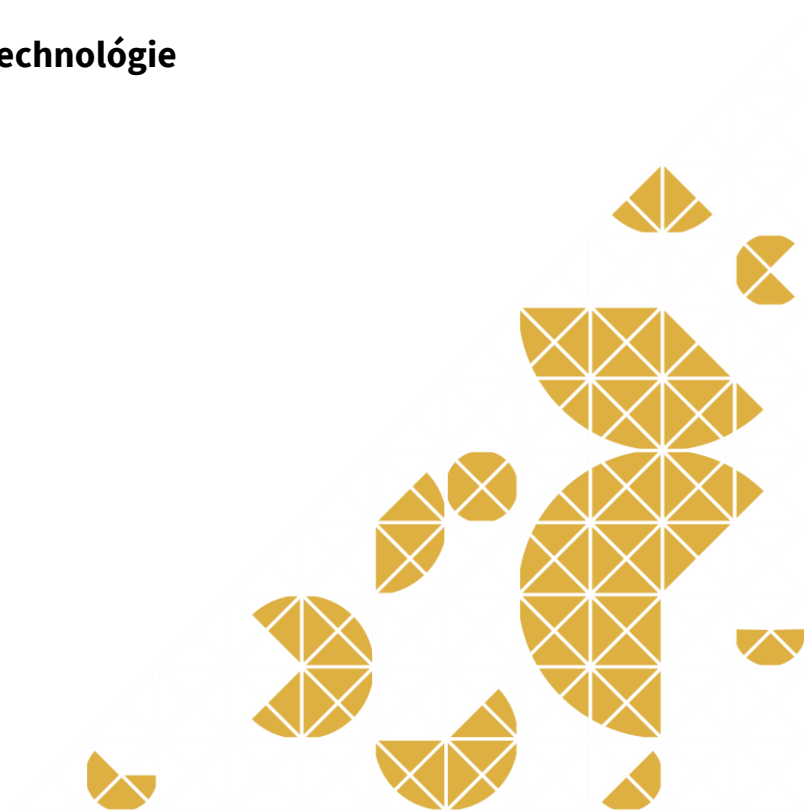
Číslo žiadosti:
39537, 39538

ATC skupina:
B02BX10

ŠÚKL kód:
8779E, 8781E

Publikované dňa:
19.08.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Alhemo v indikácii profylaktická liečba stredne ťažkej a ťažkej hemofílie B bez inhibítora faktora IX u pacientov vo veku 12 a viac rokov. **Liek Alhemo nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal klinický prínos ani podobný efekt¹ v účinnosti a bezpečnosti voči relevantnému komparátoru podľa § 7 ods. 1 a 2 zákona č. 363/2011 Z. z.**

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hemofília B (HEMB) je vrodené ochorenie prejavujúce sa poruchami zrážanlivosti krvi a krvácaním v dôsledku nedostatku faktora zrážania IX (FIX). Viac ako polovica pacientov má ťažkú formu ochorenia s častým spontánnym krvácaním. Ochorenie má negatívny dopad na kvalitu života, pri krvácaní predstavuje riziko ohrozenia života. Opakované krvácanie do kĺbov vedie k ich poškodeniu. Liečba v súčasnosti spočíva v nahradení chýbajúcich faktorov zrážania. Preparáty s obsahom koncentrátov FIX je potrebné aplikovať intravenózne, pri profylaktickej liečbe často niekoľkokrát týždenne, čo môže byť u pacientov s obmedzeným žilovým prístupom problematické.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **KONCI** = koncizumab
Alhemo nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
 - **rFIX-EHL** = rekombinantné faktory IX s predĺženým účinkom (angl. Extended half-life); reprezentované liekom Alprolix

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **KONCI nepreukázal prínos, ani podobnú účinnosť, v liečbe pacientov s hemofíliou B voči liečbe rFIX-EHL na základe nepriameho porovnania (angl. indirect treatment comparison, ITC).**
[redacted] pričom aj tento ukazovateľ považujeme za klinicky relevantný. Nepredpokladáme podobný efekt medzi intervenciou a komparátorom na základe predložených dát. Uvedené je v súlade s záverom českého Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), ktorý uviedol, že liek Alhemo nepreukázal podobný alebo vyšší klinický prínos v porovnaní s komparátorom.
- **Liečené spontánne a traumatické krvácavé epizódy:** Porovnanie profylaktickej liečby KONCI voči rFIX-EHL [redacted] rozdiely v liečbe, [redacted] profylaktickej liečby rFIX-EHL. Pomer mier (angl. rate ratio, RR) = [redacted]; 95 % kredibilný interval (angl. credible interval, CrI): [redacted].
- **Liečené spontánne krvácavé epizódy:** Porovnanie profylaktickej liečby KONCI voči rFIX-EHL [redacted] rozdiely v liečbe, [redacted] profylaktickej liečby rFIX-EHL. RR = [redacted]; 95 % CrI: [redacted].
- **Liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do kĺbov:** Porovnanie profylaktickej liečby KONCI voči rFIX-EHL [redacted] rozdiely v liečbe, [redacted] profylaktickej liečby rFIX-EHL. RR = [redacted]; 95 % CrI: [redacted].

¹ Podobnosť nie je možné predpokladať ani na základe [redacted] rozdielov, nakoľko na základe predložených dôkazov [redacted]

- **Liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do cieľového kĺbu:** Porovnanie profylaktickej liečby KONCI voči rFIX-EHL [redacted] rozdiely v liečbe [redacted] profylaktickej liečby rFIX-EHL. RR = [redacted]; 95 % CrI: [redacted].
- **Kvalita života:** nebola v ITC porovnávaná.
- **Bezpečnosť:** nebola v ITC porovnávaná.
- Do predloženého ITC vstupujú dáta zo štúdie Explorer8 pre rameno KONCI a zo štúdie PARADIGM 2 pre rameno FIX. **Zásadným obmedzením predloženého ITC** je jeho ukotvenie prostredníctvom ramena s liečbou podávanou podľa potreby (angl. on demand, OD). Vzhľadom na vysoko individuálne potreby pacientov pri liečbe alebo prevencii krvácania v režime OD nie je možné zabezpečiť dostatočnú homogenitu porovnávaných populácií. Interpretáciu výsledkov ďalej limituje viacero metodologických nedostatkov, najmä nerandomizovaný charakter ukotvujúceho ramena OD zo štúdie PARADIGM 2 (pacient a skúšajúci sa pri skríningu rozhodli, či bude pacient liečený profylakticky alebo v režime OD), rozdiely v dizajne porovnávaných štúdií a absencia údajov o definíciách hodnotených parametrov, ktorá poukazuje na metodologické rozdiely medzi jednotlivými štúdiami. V ramene komparátora štúdie PARADIGM 2 pacienti dostávali liečbu liečivom nonacog beta pegol (liek REFIXIA), ktorý patrí do skupiny rFIX-EHL, avšak ktoré sa na Slovensku podľa dostupných údajov nepoužíva. Predložené ITC tak predstavuje porovnanie KONCI voči inému liečivu zo skupiny rFIX-EHL ako je používaný na Slovensku. Do ITC neboli zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať KONCI v klinickej praxi. Uvedené limitácie výrazne zvyšujú neistotu predloženého ITC.

Pre kontext uvádzame, že non-inferiorita KONCI voči FIX nebola preukázaná ani v rámci štúdie **Explorer8**. V štúdi Explorer8 bolo realizované intrapacientske porovnanie profylaxie KONCI s predchádzajúcou substitučnou liečbou FIX v rámci sekundárnych cieľov štúdie, pričom dosiahnuté výsledky nepotvrdili non-inferioritu KONCI oproti FIX. Keďže išlo o porovnanie intrapacientskych dát, považujeme ho za dôkaz nižšej kvality, a preto ho nereportujeme a uvádzame len výsledky predloženého ITC.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- Vzhľadom na závery hodnotenia klinického prínosu nie je možné vykonať analýzu nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Alhemo, 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 zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	4
Použité skratky	5
Časový priebeh hodnotenia	6
Informácie o dokumente	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritériá	8
2. Metóda	10
2.1. Výskumné podotázky	10
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	10
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	13
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	13
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	14
3.3. Opis intervencie (B0001)	14
3.4. Registrácia technológií (A0020)	15
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	15
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	15
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	15
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	16
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	17
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	17
4.2. Výsledky účinnosti	19
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	23
4.4. Výsledky bezpečnosti	24
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	26
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	26
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	26
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	27
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	28
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	29
7.1. Etická analýza	29
7.2. Organizačné aspekty	30
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	30
7.4. Právne aspekty	31
8. Zdroje	32
9. Apendix	33
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	33
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	33

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	8
Tabuľka 2: Klasifikácia hemofílie podľa závažnosti	14
Tabuľka 3: Individuálna udržiavacia dávka na základe plazmatickej koncentrácie KONCI	15
Tabuľka 4: Zastúpenie jednotlivých liečiv v rámci režimov považovaných za relevantné komparátory	16
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií	17
Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	18
Tabuľka 7: Prehľad nežiaducich udalostí u pacientov s HEMB v štúdií Explorer8 – SAS	24

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn štúdie Explorer8	18
Obrázok 2: Rozdelenie populácie v klinickej štúdii Explorer8 po obnovení liečby – pacienti s HEMB	18
Obrázok 3: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne a traumatické krvácané epizódy; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B	19
Obrázok 4: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne krvácané epizódy; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B	20
Obrázok 5: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne a traumatické krvácania do kĺbov; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B	21
Obrázok 6: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne a traumatické krvácania do cieľových kĺbov; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B	21
Obrázok 7: Skóre SF-36v2 (štandardná verzia) v 24. týždni u pacientov s HEMB v štúdii Explorer8 – FAS	22
Obrázok 8: Skóre dotazníka kvality života dospelých s hemofíliou (Haem-A-QoL) v 24. týždni u pacientov s HEMB v štúdii Explorer8 – FAS	23

Použité skratky

ABR	Ročná miera krvácania (angl. Annual Bleeding Rate)
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
aPCC	Aktivovaný protrombínový koncentrát koncentráty (angl. Activated Prothrombin Complex Concentrate)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
ATP	Fáza aktívnej liečby (angl. Active Treatment Phase)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CFC	Koncentrát faktorov zrážania (angl. Clotting Factor Concentrate)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FIX	Koagulačný faktor IX
FIX/rFIX-EHL	Faktor IX/rekombinantný faktor IX s predĺženým účinkom (angl. Extended half-life)
FIX-SHL/rFIX-SHL	Faktor IX/rekombinantný faktor IX so štandardným účinkom (angl. Standard half-life)
FVIII	Koagulačný faktor VIII
HDP	Hrubý domáci produkt
HEMA	Hemofília A
HEMB	Hemofília B
HEMC	Hemofília C
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
i.v.	Intravenózne
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
ITC	Nepriame porovnanie (angl. indirect treatment comparison)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)

MAR	Marstacimab
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OD	Liečba podľa potreby (angl. On-demand)
OP	Observačná fáza (angl. Observational Phase)
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
pdFIX	Plazmatický koagulačný faktor IX
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
rFIX	rekombinantný faktor XI
RP	Bežná profylaxia (angl. Routine Prophylaxis)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TFPI	Inhibitor dráhy tkanivového faktora (angl. Tissue Factor Pathway Inhibitor)
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (angl. Treatment-Related Adverse Event)
VZP	Verejné zdravotné poistenie

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	23.04.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	19.08.2026
Celkové trvanie hodnotenia	119 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Jana Juráková, PhD.

Bianka Vagač, M.Sc.

Rola autorov: JJ je prvou autorkou hodnotenia; BV je druhou autorkou hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: Do hodnotenia sa nezapojil žiaden klinický odborník.

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juráková J., Vagač B.: Liečivo koncizumab (Alhemo) na profylaktickú liečbu stredne ťažkej a ťažkej hemofílie B bez inhibítora faktora IX u pacientov vo veku 12 a viac rokov. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL253; 2026; 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 internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. 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® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Dedičný nedostatok faktora IX. • MKCH-10²: D67 Populácia podľa EMA³: • Liek Alhemo je indikovaný na rutinnú profylaxiu krvácania u pacientov vo veku 12 rokov alebo starších so stredne ťažkou/ťažkou hemofíliou B (vrodený nedostatok faktora IX, FIX $\leq$ 2%) bez inhibítorov FIX. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba koncizumabom sa môže indikovať na rutinnú profylaxiu krvácania u pacientov vo veku 12 rokov alebo starších so stredne ťažkou a ťažkou hemofíliou B (vrodený nedostatok faktora IX, FIX $\leq$ 2%) bez inhibítorov FIX. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ).
Intervencia (Intervention)	
	KONCI (koncizumab)
Komparátor (Comparator)	
	rFIX-EHL (rekombinantné faktory IX s predĺženým účinkom); reprezentované liekom Alprolix
Ukazovatele (Outcomes)	
○ Klinická účinnosť	Mortalita • OS (angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • Liečené spontánne a traumatické krvácavé epizódy • Liečené spontánne krvácavé epizódy • Liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do kĺbov • Liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do cieľového kĺbu

² MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

³ EMA – Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency).

	Kvalita života HRQoL (angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - 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

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (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 a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované WFH⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO L144 [1].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Hodnotenia zahraničných HTA (angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (SÚKL⁶).

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 06.07.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 20.07.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

⁵ WFH; angl. World Federation of Hemophilia.

⁶ [SÚKL](#); čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila 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.
- Hodnotenia SÚKL 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.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). 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 neohroží 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. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

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?
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?
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]

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. Nedostatočná alebo nesprávna terapia opakujúcich sa hemartrómov (nahromadenie krvi v kĺbe) a hematómov (nahromadenie krvi kdekoľvek mimo krvných ciev) vedie k poškodeniu motoriky so závažným postihnutím spojeným so stuhnutosťou, deformáciami kĺbov a paralýzou a v konečnom dôsledku až k invalidite pacienta.

Hemofílie vznikajú pri nedostatku faktorov zrážania krvi: faktora VIII (hemofília A - HEMA), faktora IX (hemofília B - HEMB), faktora XI (hemofília C - HEMC). HEMA je najčastejšia, viac ako polovica pacientov má ťažkú formu HEMA, pri ktorej je aktivita faktora VIII < 1 %. Liečba hemofílie spočíva v nahradení chýbajúcich faktorov zrážania. U časti pacientov sa vytvoria protilátky (inhibítory), ktoré blokujú aktivitu daného faktora. DR na základe stanoviska hlavnej odborníčky pre hematológiu uvádza, že na Slovensku je v súčasnosti 87 pacientov s HEMB, pričom 38 z nich má ťažkú HEMB a 23 má stredne ťažkú HEMB.

Závažnosť a symptómy [1, 2]

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

Závažnosť ochorenia sa hodnotí podľa reziduálnej aktivity faktora: ťažká forma ($\leq 1\%$ FVIII alebo FIX) je charakterizovaná častými spontánnymi krvácami, stredne ťažká forma ($> 1\%$ až $< 5\%$) krvácaním po menších

traumách a mierna forma ($\geq 5\%$ až $< 40\%$) krvácaním po malých úrazoch, operáciách, extrakcii zuba. Prehľadnejší popis je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Klasifikácia hemofílie podľa závažnosti

Závažnosť	Hladina koagulačného faktora	Fenotyp krvácanosti
Mierna	5 - $<40\%$ normy alebo 5 - 40 IU/dL (0,05-0,40 IU/mL)	Zriedkavé spontánne krvácanie; závažné krvácanie pri veľkom úraze alebo operácii.
Stredne ťažká	1 - 5 % normy alebo 1 - 5 IU/dL (0,01-0,05 IU/mL)	Občasné spontánne krvácanie; predĺžené krvácanie pri menšom úraze alebo chirurgickom zákroku.
Ťažká	$<1\%$ normy alebo <1 IU/dL ($<0,01$ IU/mL)	Spontánne krvácanie do kĺbov alebo svalov, prevažne bez identifikovateľného hemostatického podnetu.

IU- medzinárodná jednotka (angl. international unit)

Zdroj: [2]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania Svetovej hemofilickej federácie (angl. World Federation of Hemophilia, WFH), 2020 [1, 3]

Podľa medzinárodných odporúčaní WFH z roku 2020 je profylaxia štandardom liečby pre ľudí s ťažkou formou hemofílie a niektorých ľudí so stredne ťažkou formou. Profylaxia má byť individualizovaná pre potreby konkrétneho pacienta s ohľadom na jeho životný štýl a zachovanie muskuloskeletárnej funkcie. Dávka a frekvencia podávania profylaktickej liečby sa má prispôbiť tak, aby mali pacienti stále dostatočnú hladinu cirkulujúceho FVIII. WFH odporúča individualizovanú prevenciu u pacientov tak, aby bola dosiahnutá čo najvyššia minimálna hladina FIX a zároveň spolupráca pacienta (zohľadnenie frekvencie dávkovania).

WFH nevyjadrolo preferenciu rekombinantných preparátov koncentrátov faktorov zrážania (angl. Clotting Factor Concentrate, CFC) voči plazmatickým preparátom CFC. Pri výbere konkrétneho produktu by sa mala brať do úvahy aj prítomnosť alebo možnosť rozvoja inhibítora, bezpečnosť z pohľadu vírusových infekcií, počas rozpadu faktora, dostupnosť, požiadavky pacienta a cena.

CFC FIX, sa delia podľa polčasu rozpadu faktora na štandardné (angl. Standard Half-life, SHL) a s predĺženým účinkom (angl. Extended Half-life, EHL). Pre pacientov s ťažkou HEMB sa odporúča liečba CFC s EHL v dostatočnej dávke a frekvencii podávania na prevenciu hemartrózy a spontánneho krvácania a na zachovanie kĺbových funkcií.

Možnosti prevencie HEMB bez inhibítora sú:

- Plazmatické FIX (pdFIX) – sú produkty získané z ľudskej plazmy.
- Rekombinantné FIX so štandardným účinkom (rFIX-SHL) – pochádzajú z ľudských alebo zvieracích bunkových línii. Patria sem napr. nonakog alfa (BeneFIX), nonakog gamma (Rixubis).
- Rekombinantné FIX s predĺženým účinkom (rFIX-EHL) – patria sem napr. eftrenonakog alfa (Alprolix), albutrepenonakog alfa (Idelvion) a nonakog beta pegol (Refixia).

V prípade akútneho krvácania u pacientov s ťažkou HEMB bez inhibítora je cieľom čo najrýchlejšie zastavenie krvácania. Štandardom by malo byť rýchle podanie FIX a následná rehabilitácia. V niektorých prípadoch vnútorného krvácania je vhodné podanie aktivovaného protrombínového koncentrátu (angl. Activated Prothrombin Complex Concentrate, aPCC). Podľa WFH nemá byť epizodické (*on demand*) podávanie CFC pri akútnom krvácaní považované za možnosť dlhotrvajúcej liečby.

3.3. Opis intervencie (B0001)

KONCI je protilátka proti inhibítoru dráhy tkanivového faktora (angl. anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor, anti-TFPI). TFPI je inhibítorom faktora Xa (FXa). Väzba KONCI na TFPI má zabraňovať inhibícii FXa prostredníctvom TFPI. Zvýšená aktivita FXa má predlžovať počiatočnú fázu koagulácie a umožňovať dostatočnú tvorbu trombínu na účinnú hemostázu. KONCI má pôsobiť nezávisle od FVIII a FIX [4].

Liečba sa má začať v stave bez krvácania. KONCI sa má podávať subkutánnou injekciou do brucha alebo stehna, pričom miesto podania sa má každý deň striedať.

Odporúčaná dávkovacia schéma je:

- 1. deň: jednorazová nasycovacia dávka 1 mg/kg;
- 2. deň a až do individuálneho stanovenia udržiavacej dávky (pozri nižšie): dávkovanie 0,20 mg/kg jedenkrát denne;
- 4 týždne po začatí liečby: meranie plazmatickej koncentrácie KONCI pred podaním ďalšej plánovanej dávky. Meranie sa musí vykonať pomocou schváleného diagnostického testu in vitro;
- Keď je k dispozícii výsledok plazmatickej koncentrácie KONCI: individuálna udržiavacia dávka sa nastaví na základe koncentrácie KONCI v plazme, ako je uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 3: Individuálna udržiavacia dávka na základe plazmatickej koncentrácie KONCI

Plazmatická koncentrácia KONCI	Dávka lieku Alhemo jedenkrát denne
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200 – 4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/ml	0,15 mg/kg

Zdroj: [4]

3.4. Registrácia technológií (A0020)

Alhemo nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [5].

Liek Alhemo je indikovaný na rutinnú profylaxiu krvácania u pacientov vo veku 12 rokov alebo starších so stredne ťažkou/ťažkou hemofíliou B (vrodený nedostatok faktora IX, FIX $\leq$ 2%) bez inhibítorov FIX.

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Alhemo nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR žiada o kategorizáciu dvoch balení Alhemo, požadované podmienky pre jednotlivé balenia sú uvedené nižšie:

Alhemo 150 mg/1,5 ml injekčný roztok v naplnenom pere, sol inj 1x1,5 ml/150 mg (pero napl.):

- Maximálna dôverná výška úhrady zdravotnej poisťovne za liek: ■■■ €, čo zodpovedá zľave ■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární vo výške 12 571,80 €

Alhemo 300 mg/3 ml injekčný roztok v naplnenom pere, sol inj 1x3 ml/300 mg (pero napl.):

- maximálna dôverná výška úhrady zdravotnej poisťovne za liek: ■■■ €, čo zodpovedá zľave ■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární vo výške 29 464,78 €.

Navrhované indikačné obmedzenie (IO):

Hradená liečba koncizumabom sa môže indikovať na rutinnú profylaxiu krvácania u pacientov vo veku 12 rokov alebo starších so stredne ťažkou a ťažkou hemofíliou B (vrodený nedostatok faktora IX, FIX $\leq$ 2%) bez inhibítorov FIX.

Preskripčné obmedzenie(PO): hematológ (HEM)

Stanovisko k požadovanému IO a PO:

Akceptujeme DR požadované IO, nakoľko je v súlade s SPC lieku Alhemo.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory rekombinantné faktory IX s predĺženým účinkom (rFIX-EHL) zastúpené liečivom eftrenonakog alfa (liek Alprolix) v súlade s predpokladmi DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

V súčasnosti sú na Slovensku v hodnotenej indikácii kategorizované liečivá rFIX-EHL (nonakog beta pegol, eftrenonakog alfa a albutrepenonakog alfa) a z plazmy derivované FIX. Podľa prieskumu DR na pracoviskách poskytujúcich liečbu hemofílie má liečba eftrenonakogom alfa 100 % zastúpenie v profylaktickej liečbe. Taktiež podľa dát NCZI nonakog beta pegol a albutrepenonakog alfa nie sú na Slovensku využívané. Z plazmy derivované FIX sú podľa prieskumu DR využívané pri liečbe on demand. Vzhľadom na požadované IO (rutinná profylaxia) a zastúpenie považujeme eftrenonakog alfa reprezentujúci rFIX-EHL za relevantný komparátor. Rekombinantné faktory IX s predĺženým účinkom sa dajú považovať za terapeuticky zameniteľné [11].

Tabuľka 4: Zastúpenie jednotlivých liečiv v rámci režimov považovaných za relevantné komparátory

Liek	Liečivo	Indikácia [6]	Dávkovanie – profylaxia (podľa SPC*)	Zastúpenie v rámci podskupiny
Alprolix	eftrenonakog alfa	Profylaxia a liečba krvácania spôsobeného vrozeným alebo získaným nedostatkom faktoru IX (hemofília B).	V prípade dlhodobej profylaxie krvácaní sa odporúča úvodný režim buď: • 50 IU/kg intravenózne, jedenkrát za týždeň, s úpravou dávky podľa odpovede pacienta alebo • 100 IU/kg intravenózne, jedenkrát za 10 dní, s úpravou intervalu medzi dávkami podľa odpovede pacienta [7].	100 %

Zdroj: Úprava NIHO na základe FER

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme z plazmy derivované FIX. Podľa NCZI majú relevantné zastúpenie v liečbe HEMB lieky Octanine a Immunine, avšak podľa dostupných informácií (odborníčka oslovená DR) sa používajú iba pri liečbe on demand. Vzhľadom na požadované IO ich nepovažujeme za relevantné komparátory.

Za relevantné komparátory nepovažujeme rFIX-SHL, nakoľko sme neidentifikovali liečivá z tejto kategórie hrađené z verejného zdravotného poistenia (VZP).

Za relevantný komparátor nepovažujeme liečivo marstacimab, nakoľko nie je hrađené z VZP.

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. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04082429	Explorer8	KONCI profylaxia	Bez profylaktickej liečby (OD)	63 (42 KONCI; 21 bez profylaxie)	Prebiehajúca*

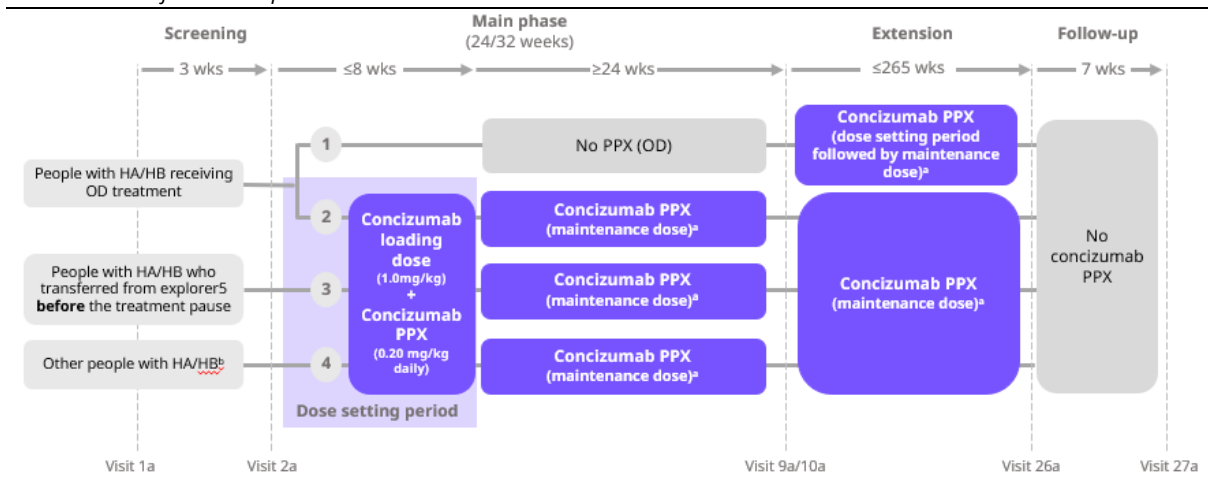
OD – liečba podľa potreby (angl. on demand)

*predpokladaný dátum ukončenia 21.2.2028

Zdroj: [8, 9]

Štúdia Explorer8 bola prospektívna, multicentrická, otvorená klinická štúdia fázy 3a so štyrmi liečebnými ramenami, z ktorých dve boli randomizované a dve nerandomizované. Jej cieľom bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť profylaxie KONCI u pacientov s HEMA a HEMB bez inhibítorov oproti liečbe OD. V rámci štúdie Explorer8 bola porovnávaná liečba KONCI s liečbou FIX ako relevantným komparátorom. Keďže však išlo o porovnanie intrapacientskych dát, považujeme tento dôkaz za dôkaz nižšej kvality. Z tohto dôvodu ho nereportujeme a uvádzame len výsledky predloženého nepriameho porovnania. Dizajn štúdie Explorer8 sa nachádza nižšie (Obrázok 1).

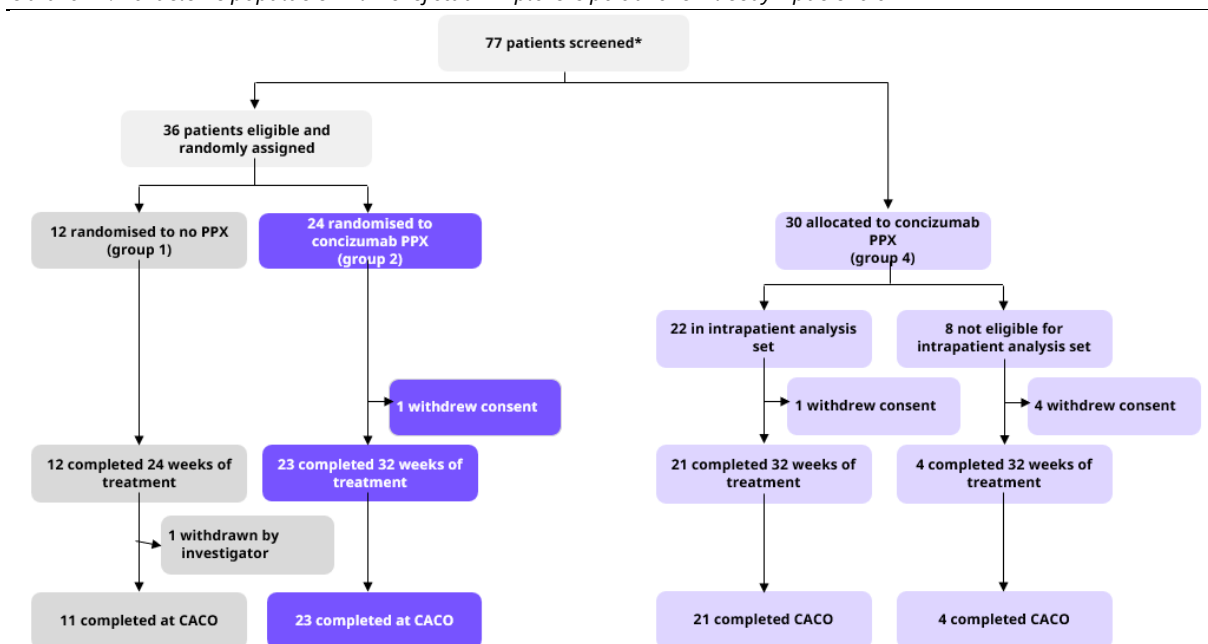
Obrázok 1: Dizajn štúdie Explorer8



Zdroj: [2]

Rozdelenie populácie v štúdi Explorer8 sa nachádza nižšie (Obrázok 2)

Obrázok 2: Rozdelenie populácie v klinickej štúdi Explorer8 po obnovení liečby – pacienti s HEMB



CACO- potvrdzujúci analytický cut-off; HEMB- hemofília B; IPAS- intrapacientsky analytický súbor; PPX – profylaxia.

Zdroj: [2]

Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania
Concizumab in haemophilia A & B with or without inhibitors – Indirect treatment comparison report	Intervencia: KONCI Komparátor: profylaktická liečba rFIX-EHL (40 IU/kg); bez profylaktickej liečby (OD FIX)	02/2023	DR

rFIX-EHL – rekombinantný faktor IX s predĺženým účinkom; IU- medzinárodná jednotka; OD – liečba podľa potreby (angl. on demand)

Zdroj: [2]

Čas analýzy dát

Nábor pacientov do klinickej štúdie Explorer8 prebiehal v období od 13. novembra 2019 do 30. novembra 2021. Reportovaná analýza zberu údajov (angl. data cut-off, DCO) štúdie pochádza z 07/2022 a bola verejne publikovaná [8].

Do predloženého nepriameho porovnania (angl. indirect treatment comparison, ITC) vstupujú dáta zo štúdie Explorer8 z DCO 07/2022 pre rameno KONCI a dáta zo štúdie PARADIGM 2 pre rameno FIX [10; NCT01333111]. Štúdia PARADIGM 2 hodnotila liečbu rFIX-EHL (nonakog beta pegol – liek REFIXIA) a ktorá bola ukončená 31.03.2013.

Štúdia PARADIGM 2 bola multinárodná, randomizovaná, jednoducho zaslepená a zahŕňala dve ramená s profylaktickou liečbou nonakog beta pegol (liek REFIXIA zo skupiny rFIX-EHL) a jedno rameno s liečbou OD. Randomizácia bola rôzna v závislosti od ramena. Ak si pacient zvolil OD liečbu, išiel priamo do OD ramena – bez randomizácie voči profylaxii. Ak si pacient zvolil profylaxiu, bol následne randomizovaný 1 : 1 do jedného z dvoch ramien s profylaxiou s rôznym dávkovaním.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [2, 9]

Mortalita nebola sledovaná v štúdii Explorer8 ani v predložennom ITC.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Liečené spontánne a traumatické krvácavé epizódy [2, 9]

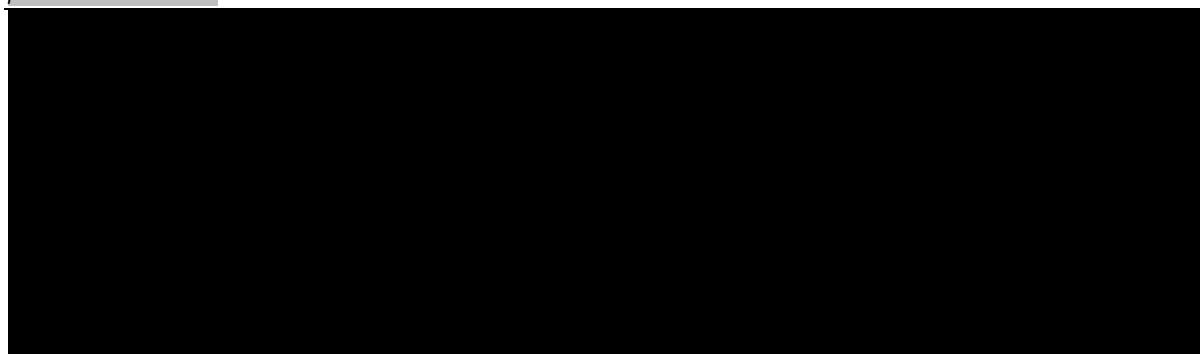
Štúdia Explorer8 [2, 8, 9]

V štúdii Explorer8 u pacientov s HEMB na profylaxii KONCI (n = 24) bol medián miery ročného krvácania (angl. annual bleeding rate, ABR) pre liečené spontánne a traumatické krvácavé epizódy 1,6 v porovnaní s hodnotou 14,9 u pacientov bez profylaxie (n = 12).

ITC [2]

Profylaktická liečba rFIX-EHL preukázala ■■■ redukciu výskytu liečených spontánnych a traumatických krvácaých epizód v porovnaní s liečbou OD, pričom liečba KONCI preukázala ■■■ redukciu v porovnaní s liečbou OD. Porovnanie profylaktickej liečby rFIX-EHL a KONCI ■■■ rozdiely v liečbe, ■■■ profylaktickej liečby rFIX-EHL.

Obrázok 3: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne a traumatické krvácavé epizódy; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B



CrI- kredibilný interval; FE- fixný účinok; FIX- faktor IX; ITC- nepriame porovnanie liečby
Výsledky, pri ktorých 95 % CrI nezahŕňa nulovú hodnotu 1, sú vyznačené tučným písmom a kurzívou.

Zdroj: [2]

Liečené spontánne krvácavé epizódy [2, 9]

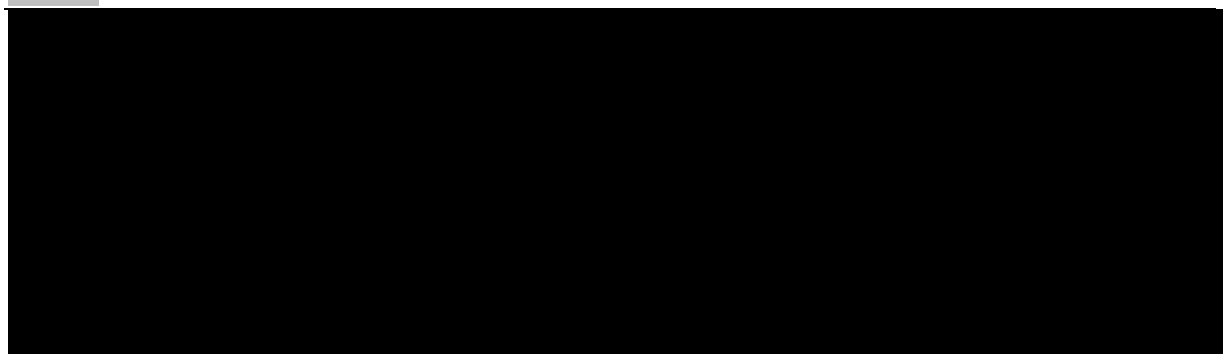
Štúdia Explorer8 [2, 8, 9]

V štúdii Explorer8 pacienti s HEMB na profylaxii KONCI mali odhadovanú priemernú ABR 1,8 (95 % CI: 1,02 až 3,03) v porovnaní s hodnotou 10,4 (95 % CI: 5,66 až 19,27) u pacientov, ktorí dostávali liečbu OD. Odhadovaný pomer ABR medzi pacientmi v ramene KONCI a OD bol 0,17 (95 % CI: 0,08 až 0,37; $p < 0,001$).

ITC [2]

Profylaktická liečba FIX preukázala ■ redukciu výskytu liečených spontánnych krvácavých epizód v porovnaní s liečbou OD, pričom liečba KONCI preukázala ■ redukciu v porovnaní s liečbou OD. Porovnanie profylaktickej liečby rFIX-EHL a KONCI ■ rozdiely v liečbe, ■ profylaktickej liečby rFIX-EHL.

Obrázok 4: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne krvácavé epizódy; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B



CrI- kredibilný interval; FE- fixný účinok; FIX- faktor IX; ITC- nepriame porovnanie liečby
Výsledky, pri ktorých 95 % CrI nezahŕňa nulovú hodnotu 1, sú vyznačené tučným písmom a kurzívou.

Zdroj: [2]

Liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do kĺbov [2, 9]

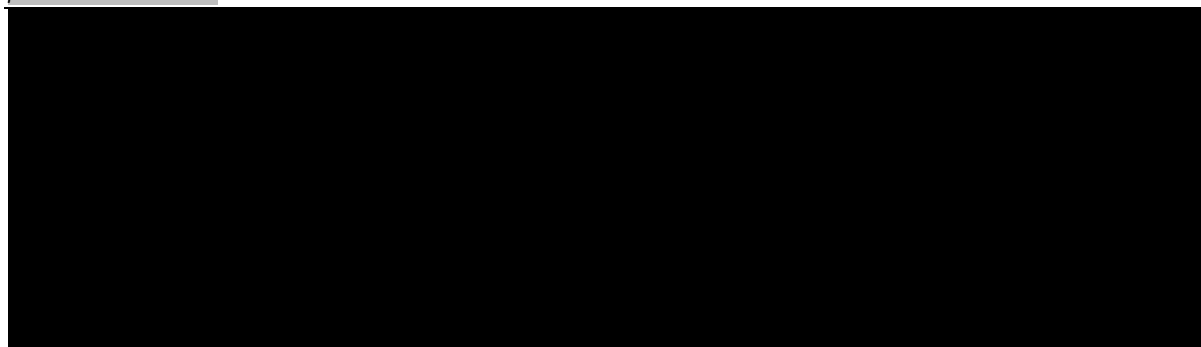
Štúdia Explorer8 [2, 8, 9]

V štúdii Explorer8 u pacientov s HEMB na profylaxii KONCI bol medián ABR pre liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do kĺbov 1,3 v porovnaní s hodnotou 10,0 u pacientov bez profylaxie. Odhadovaná priemerná ABR v ramene KONCI bola 2,6 (95 % CI: 1,50 až 4,55), v porovnaní s hodnotou 12,5 (95 % CI: 6,29 až 25,04) u pacientov na liečbe OD. Odhadovaný pomer ABR bol 0,21 (95 % CI: 0,09 až 0,50).

ITC [2]

Profylaktická liečba FIX preukázala ■ redukciu výskytu liečených spontánnych a traumatických krvácavých epizód do kĺbov v porovnaní s liečbou OD, pričom liečba KONCI preukázala ■ redukciu v porovnaní s liečbou OD. Porovnanie profylaktickej liečby rFIX-EHL a KONCI ■ rozdiely v liečbe, ■ profylaktickej liečby rFIX-EHL.

Obrázok 5: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne a traumatické krvácania do kĺbov; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B



CrI- kredibilný interval; FE- fixný účinok; FIX- faktor IX; ITC- nepriame porovnanie liečby
Výsledky, pri ktorých 95 % CrI nezahŕňa nulovú hodnotu 1, sú vyznačené tučným písmom a kurzívou.

Zdroj: [2]

Liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do cieľového kĺbu [2, 9]

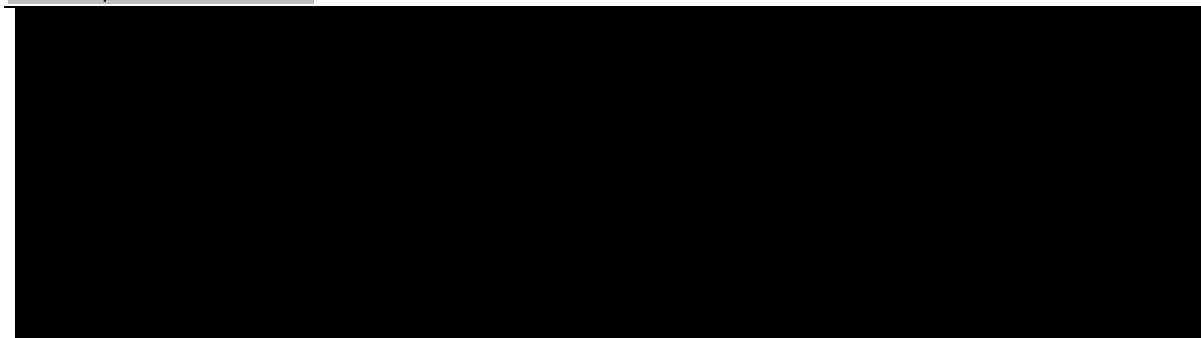
Štúdia Explorer8 [2, 8, 9]

V štúdii Explorer8 u pacientov s HEMB na profylaxii KONCI bol medián ABR pre liečené spontánne a traumatické epizódy krvácania do cieľového kĺbu 0,0 v porovnaní s hodnotou 2,2 u pacientov bez profylaxie. Odhadovaná priemerná ABR v ramene KONCI bola 1,4 (95 % CI: 0,70 až 2,92, v porovnaní s hodnotou 3,9 (95 % CI: 1,52 až 10,05) u pacientov na liečbe OD. Odhadovaný pomer ABR bol 0,37 (95 % CI: 0,12 až 1,16; $p = 0,088$).

ITC [2]

Profylaktická liečba FIX preukázala ■ redukciu výskytu liečených spontánnych a traumatických krvácaných epizód do cieľových kĺbov v porovnaní s liečbou OD, pričom liečba KONCI preukázala ■ redukciu v porovnaní s liečbou OD. Porovnanie profylaktickej liečby rFIX-EHL a KONCI ■ rozdiely v liečbe ■ profylaktickej liečby rFIX-EHL.

Obrázok 6: Výsledky ITC s FE pre liečené spontánne a traumatické krvácania do cieľových kĺbov; pomer mier (95 % CrI) pre liečbu A v porovnaní s liečbou B



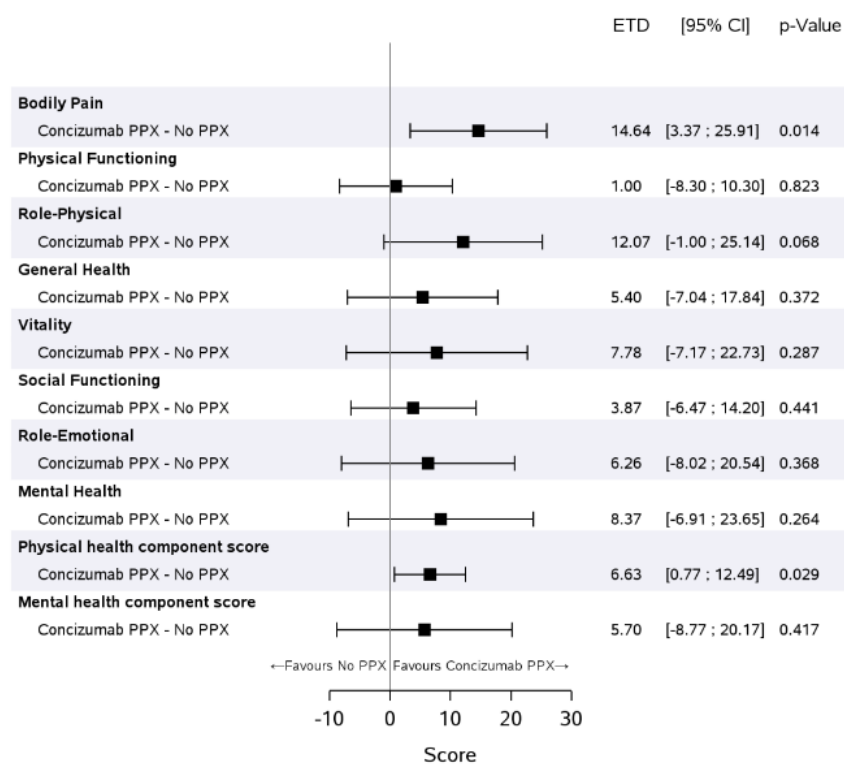
CrI- kredibilný interval; FE- fixný účinok; FIX- faktor IX; ITC- nepriame porovnanie liečby
Výsledky, pri ktorých 95 % CrI nezahŕňa nulovú hodnotu 1, sú vyznačené tučným písmom a kurzívou.

Zdroj: [2]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Štúdia Explorer8 [2, 8, 9]

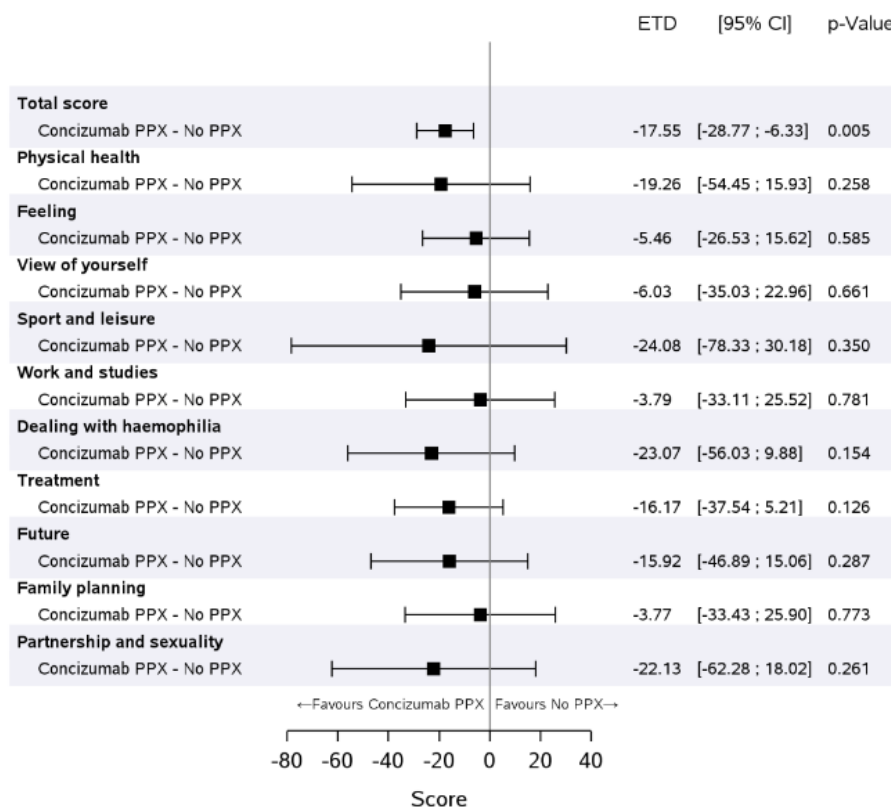
Obrázok 7: Skóre SF-36v2 (štandardná verzia) v 24. týždni u pacientov s HEMB v štúdii Explorer8 – FAS



FAS- úplný analytický súbor; CI- konfidenčný interval; ETD- odhadovaný liečebný rozdiel; PPX- profylaxia

Zdroj: [2]

Obrázok 8: Skóre dotazníka kvality života dospelých s hemofíliou (Haem-A-QoL) v 24. týždni u pacientov s HEMB v štúdií Explorer8 – FAS



FAS- úplný analytický súbor; CI- konfidenčný interval; ETD- odhadovaný liečebný rozdiel; PPX- profylaxia

Zdroj: [2]

ITC [2]

Kvalita života nebola v ITC porovnávaná.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť KONCI bola hodnotená na základe klinickej štúdie Explorer8. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby. Predložené ITC neporovnávalo bezpečnosť KONCI oproti FIX.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Štúdia Explorer8 [2, 8, 9]

Tabuľka 7: Prehľad nežiaducich udalostí u pacientov s HEMB v štúdii Explorer8 – SAS

	n (%)	E [R]
N v SAS	64	
N v SAS a ADS (OT)	64 (100)	
PYE	47,0)	
Celkový počet udalostí	42 (65,6)	173 [3,7]
Závažné udalosti		
Áno	7 (10,9)	10 [0,2]
Nie	39 (60,9)	163 [3,5]
Závažnosť		
Závažné	5 (7,8)	8 [0,2]
Stredne závažné	17 (26,6)	27 [0,6]
Mierne	36 (56,3)	138 [2,9]
Spojené s KONCI		
Pravdepodobné	13 (20,3)	29 [0,6]
Možné	8 (12,5)	9 [0,2]
Nepravdepodobné	37 (57,8)	133 [2,8]
Chýbajúce	2 (3,1)	2 [0,0]
Udalosti s dodatočným zberom údajov		
Reakcia typu precitlivenosti	0	
Reakcia v mieste vpichu	12 (18,8)	27 [0,6]
Chyba v medikácii	3 (4,7)	3 [0,1]

SAS- analytický súbor hodnotiaci bezpečnosť; HEMB- hemofília B; ADS- analyzovaný súbor údajov; E- počet nežiaducich udalostí; n- počet pacientov; OT- na liečbe; PPX- profylaxia; PYE- pacientoroky expozície; R- miera počítaná ako počet nežiaducich udalostí na pacientoroky expozície

Zdroj: [2]

ITC [2]

Bezpečnosť nebola v ITC hodnotená

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Pri hodnotení internej validity sme vychádzali z hodnotiacej správy českého SÚKL [11]. SÚKL v hodnotiacej správe uviedol, že liek Alhemo nepreukázal podobný alebo vyšší klinický prínos v porovnaní s komparátorom [11; s.9] a navrhol nepriznať úhradu pre liek Alhemo, vzhľadom na to, že nespĺňa podmienku účelnej terapeutickú indikácie.

Štúdia Explorer8

Medzi hlavné obmedzenia predmetnej štúdie patrí otvorený dizajn a nerandomizované intrapacientske porovnanie (rameno 4), ktoré je spojené s rizikom selektívneho skreslenia. Z pohľadu komparatívneho hodnotenia predstavuje významnú limitáciu skutočnosť, že primárny cieľ štúdie porovnáva profylaxiu KONCI s liečbou podávanou podľa potreby (OD), zatiaľ čo štandardom starostlivosti je profylaktická liečba. Vo všeobecnosti možno konštatovať, že porovnanie s OD liečbou je pri hodnotení účinnosti liekov na liečbu hemofílie akceptovateľným prístupom na preukázanie prínosu profylaktického podávania, nie je však vhodné na hodnotenie komparatívnej účinnosti a bezpečnosti voči štandardnej profylaktickej liečbe.

Intrapacientske porovnanie profylaxie KONCI s predchádzajúcou substituálnou liečbou FIX bolo realizované v rámci sekundárnych cieľov štúdie v nerandomizovanom ramene, pričom dosiahnuté výsledky nepotvrdili non-inferioritu.

Na základe aktuálne dostupných dôkazov preto nie je možné spoľahlivo kvantifikovať prínos liečby profylaxie KONCI v porovnaní so súčasnou štandardnou profylaktickou liečbou.

Ďalším významným obmedzením je veľmi nízky počet pacientov zaradených do ramena HEMB (66/148; 44,6 %). Variabilita odpovede na liečbu charakteristická pre túto populáciu následne vedie k nekonzistentným výsledkom, čo znižuje spoľahlivosť získaných odhadov.

Vzhľadom na režim dávkovania jedenkrát denne a predpokladanú celoživotnú liečbu nie sú v súčasnosti dostupné dlhodobé údaje o adherencii pacientov k liečbe ani o dlhodobom udržaní nízkych ABR.

ITC

Výsledky predloženého ITC nepovažujeme za robustný podklad na vyvodenie záverov o relatívnej účinnosti porovnávaných intervencií.

Zásadným obmedzením predloženého nepriameho porovnania je jeho ukotvenie prostredníctvom ramena s liečbou podávanou podľa potreby (OD). Vzhľadom na vysoko individuálne potreby pacientov pri liečbe alebo prevencii krvácania v režime OD nie je možné zabezpečiť dostatočnú homogenitu porovnávaných populácií.

Interpretáciu výsledkov ďalej limituje viacero metodologických nedostatkov, najmä nerandomizovaný charakter ukotvujúceho ramena, rozdiely v dizajne porovnávaných štúdií a absencia údajov o definíciách hodnotených parametrov, ktorá poukazuje na metodologické rozdiely medzi jednotlivými štúdiami. V štúdii PARADIGM 2 sa pri skríningu pacient a skúšajúci rozhodli, či bude pacient liečený profylakticky alebo v režime OD. Následne boli do profylaktických ramien randomizovaní pacienti, ktorí si zvolili profylaktickú liečbu, zatiaľ čo pacienti, ktorí si zvolili režim OD, tvorili nerandomizované rameno. Takéto usporiadanie môže viesť k rozdielom v charakteristikách a riziku krvácania medzi porovnávanými skupinami a predstavuje významný zdroj potenciálneho skreslenia výsledkov ITC. Ďalším významným obmedzením je použitie modelu s fixným efektom bez dostatočného odôvodnenia. Modely s náhodnými efektmi síce viedli k širokým 95 % CrI a odhady NMA pre porovnania na úrovni jednotlivých štúdií neboli konzistentné s výsledkami reportovanými v týchto štúdiách, samotná vysoká neistota výsledkov modelu s náhodnými efektmi však neodôvodňuje použitie modelu s fixným efektom. Nie je možné posúdiť, či sú zahrnuté štúdie dostatočne porovnateľné z hľadiska modifikátorov účinku a či je medzi nimi prítomná minimálna štatistická, klinická a metodologická heterogenita.

V neposlednom rade patrí medzi limitácie chýbajúce porovnanie kvality života a bezpečnosti s relevantným komparátorom.

Uvedené obmedzenia významne zvyšujú mieru neistoty výsledkov predloženého ITC.

Externá validita

Štúdia Explorer8

Externú validitu klinickej štúdie Explorer8 považujeme za nízku, vzhľadom na to, že neobsahuje rameno relevantného komparátora. Do štúdie boli zaradení len muži (100 % pacientov) s hmotnosťou nad 25 kg.

ITC

Externú validitu predloženého ITC považujeme za nízku. Prenositeľnosť výsledkov nepriamych porovnaní na slovenskú populáciu pacientov je obmedzená. V ramene komparátora pacienti dostávali liečbu liečivom nonacog beta pegol (liek REFIXIA), ktoré sa na Slovensku podľa dostupných údajov nepoužíva. Avšak rFIX-EHL sú vo všeobecnosti považované za terapeuticky zameniteľné [11], čo znižuje neistotu. Do štúdie PARADIGM 2 boli zaradení len muži od 13 do 70 rokov.

Do ITC neboli zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať KONCI v klinickej praxi.

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.3 Populácia

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.4 Klinická účinnosť

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.7 Náklady

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže KONCI nespĺňa podmienky kategorizácie.

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?

Dopad na rozpočet nebol hodnotený.

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?
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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania 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?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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)

Výsledky klinickej štúdie Explorer8 preukázali prínos KONCI voči liečbe OD, avšak predložené ITC nepreukázalo prínos voči liečbe komparátorom.

Na základe predložených klinických dát nemožno vyvodit závery týkajúce sa prínosov a strát na zdraví pri liečbe KONCI voči relevantnému komparátoru z dôvodu nepreukázania relevantných prínosov.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Neboli identifikované relevantné aspekty v súvislosti s profesionálnymi hodnotami.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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-neeфекtívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Podľa SPC sa má liečba začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie a/alebo krvácajúcich porúch. Liečba sa má začať v stave bez krvácania.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O spôsobilosti pacientov na liečbu liekom Alhemo by mal na základe navrhovaného IO rozhodnúť hematológ s adekvátnymi skúsenosťami liečby hemofílie.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Nie sú dostupné informácie o patientskych očakávaniach v súvislosti s liekom Alhemo.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Na základe navrhovaného IO by liečba KONCI nebola dostupná pre pacientov do 12 rokov, čo môže predstavovať nerovnosť v prístupe pacientov k liečbe.

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

Pre časť pacientov môže byť prínosom relatívne jednoduché podávanie prostredníctvom subkutánneho injekčného pera s vymeniteľnými náplňami. Krátky eliminačný polčas liečiva umožňuje aj rýchly pokles jeho plazmatických koncentrácií, čo môže predstavovať výhodu napríklad pred plánovaným chirurgickým výkonom. Spôsob podávania môže zároveň podporiť adhérenciu pacientov k liečbe.

Na druhej strane môže byť krátky eliminačný polčas pre niektorých pacientov limitáciou, keďže si vyžaduje každodenné podávanie liečiva. V porovnaní so substituálnou liečbou koagulačnými faktormi, ktoré sa v závislosti od svojho polčasu podávajú raz alebo dvakrát týždenne, môže denné podávanie predstavovať vyššiu liečebnú záťaž [11].

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neboli identifikované relevantné aspekty v súvislosti s komunikáciou medzi lekárom a pacientom.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Bezpečnosť a účinnosť lieku Alhemo u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. V štúdiu ani v ITC neboli zastúpené ženy, dôkaz pre ženskú populáciu je preto limitovaný. Avšak vzhľadom na povahu ochorenia (recesívne ochorenie viazané na chromozóm X) majú ženy zvyčajne status prenášačiek. Ženy vo fertilnom veku, ktoré dostávajú KONCI musia počas liečby KONCI a až do 7 týždňov po ukončení liečby používať vysokoúčinnú antikoncepciu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití KONCI u gravidných žien. Nie je známe, či KONCI môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidnej žene alebo či môže ovplyvniť reprodukčnú schopnosť. Nie je známe, či sa KONCI vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka počas niekoľkých prvých dní od pôrodu, pričom ich koncentrácia následne rýchlo klesá, a preto počas tohto krátkeho obdobia nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

-
- [1] Vagač B., Jančíková A., Královič N., Šeliga L., Kozák D., Tomek F.: Liečivo efanesoktokog alfa (Altuvoc) na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 144; 2025; Bratislava: NIHO.
- [2] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Alhemo; Verejná verzia dokumentu dostupná v 07/2026 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39538> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39537>
- [3] WFH, Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, Dostupné 05/2026 z <https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/>
- [4] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Alhemo, dostupné v 06/2026 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_sk.pdf
- [5] EMA; Alhemo: Authorisation details. Dostupné v 07/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo#authorisation-details>
- [6] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2026 – 30.6.2026; Dostupné 06/2026 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202606>
- [7] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Alprolix; Dostupné 06/2026 z https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138044/anx_138044_sk.pdf
- [8] ClinicalTrials.gov: Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors (explorer8). Dostupné v 07/2026 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082429>
- [9] Chowdary, P., Angchaisuksiri, P., Apte, S., Astermark, J., Benson, G., Chan, A. K. C., Jiménez Yuste, V., Matsushita, T., Høgh Nielsen, A. R., Sathar, J., Sutton, C., Šaulytė Trakymienė, S., Tran, H., Villarreal Martinez, L., Wheeler, A. P., Windyga, J., Young, G., Thauang Zaw, J. J., & Eichler, H. (2024). Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. The Lancet Haematology, 11(12), e891–e904. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(24\)00307-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(24)00307-7)
- [10] ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients (paradigm™ 2). Dostupné v 07/2026 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01333111>
- [11] SÚKL. Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku ALHEMO. Dostupné v 07/2026 z https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=1078165439

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 0 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 0 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.