

Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII

Hodnotenie zdravotníckej technológie

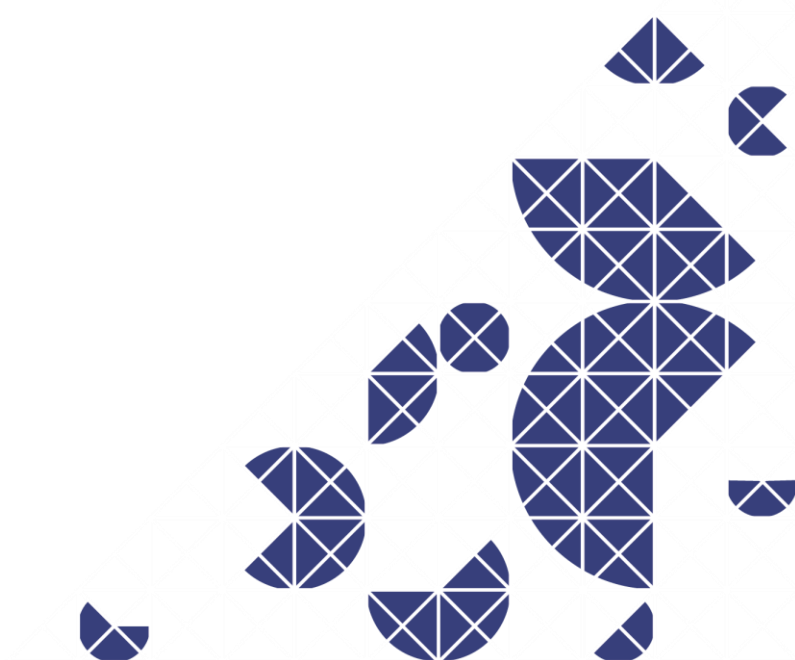
Číslo žiadosti:
26295, 26296, 26297

ATC skupina:
B02BX06

ŠÚKL kód:
7245C, 7246C, 7247C

Publikované dňa:
20.2.2023

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 22B/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritéria	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky.....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	12
3. Úvod	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	14
3.2. Opis a vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinického prínosu	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	23
4.2. Klinická účinnosť.....	23
4.3. Bezpečnosť.....	30
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	37
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	37
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	38
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	38
6.2. Základný scenár predložený DR	38
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	38
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	39
7.1. Etická analýza	39
7.2. Organizačné aspekty	40
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	40
7.4. Právne aspekty.....	41
8. Zdroje	44
9. Apendix	47
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	47
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	56
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	56
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	60
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	61
9.6. Validita klinických štúdií.....	62

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	9
Tabuľka 2: Závažnosť hemofílie podľa koncentrácie faktora zrážania VIII	15
Tabuľka 3: Podiel pacientov bez inhibítora FVIII liečených profylakticky	20
Tabuľka 4: Počet pacientov bez inhibítora FVIII vo všetkých vekových skupinách liečených FVIII profylakticky (podľa údajov z Národného hemofilického centra za rok 2020)	21
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	24
Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v NMA.....	26
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA	28
Tabuľka 8: Bezpečnosť v klinickej štúdii HAVEN 3	31
Tabuľka 9: Výzva na opravu číslo 1 - komunikácia s DR	61

Obrázky

Obrázok 1: Profylaktická liečba hemofílie podľa Odborného usmernenia MZ SR	18
Obrázok 2: Dizajn štúdie HAVEN 3.....	26
Obrázok 3: Sieť NMA v základnom scenári.....	27
Obrázok 4: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramenách A, B, C	29
Obrázok 5: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramene D porovnané s výsledkami z NIS u tých istých pacientov.....	30
Obrázok 6: Bezpečnosť v klinickej štúdii HAVEN 3 v ramenách s profylaxiou EMI.....	32

Použité skratky

AE	Adverse Events - nežiadúce udalosti
ABR	Annualised Bleeding Rate - ročná miera krvácania
ABR	Annualised Bleeding Rate - ročná miera krvácania
ABR-AB	Annual Rate of All Bleeds - ročná miera všetkých epizód krvácania
ABR-JB	Annual Rate of Joint Bleeds - ročná miera epizód krvácania do kĺbu
ABR-SB	Annual Rate of Spontaneous Bleeds - ročná miera spontánnych epizód krvácania
ABR-TB	Annual Rate of Treated Bleeds - ročná miera liečených epizód krvácania
ABR-TJB	Annual Rate of Target Joint Bleeds - ročná miera epizód krvácania do cieľového kĺbu
aPTT	Aktivovaný parciálny trombotínový čas
BU	Bethesda Unit - Bethesda jednotka
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CFC	Clotting Factor Concentrate - koncentrát faktorov zrážania
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
CrI	Credible Interval
DR	Držiteľ registrácie
EHA	European Hematology Association
EHL	Extended Half-life - koncentráty faktorov zrážania s predĺženým účinkom
EHTC	Európske hemoflické liečebné centrum
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
EU	European Union - Európska únia
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
FDA	Food and Drug Administration
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FVIII	Koagulačný faktor VIII
HA	Hemofília A
HC	Hemoflické centrum
HJHS	Hemophilia Joint Health Score - skóre zdravia kĺbov pri hemofílii
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life - kvalita života spojená so zdravím
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
i.v.	Intravenózne
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
IU	International Unit - medzinárodná jednotka
MeSH	Medical Subject Heading – nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb 10. revízia
MRI	Magnetic Resonance Imaging – zobrazovanie magnetickou resonanciou
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHC	Národné hemofilické centrum
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIS	Non-intervenčná štúdia
NMA	Network Meta Analysis – sieťová metaanalýza
OD	On Demand - epizodicky
OS	Overall Survival – celkové prežívanie
pdCFC	plazmatické koncentráty faktorov zrážania
PICO	Population Intervention Control Outcomes – populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PT	Protrombin Time - protrombínový čas
PwHA	Osoba s hemofíliou A

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 Hemlibra (liečivo emicizumab)** v indikácii profylaxie krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.

Odôvodnenie

- Hemofília A (HA) je vrodené ochorenie, prejavujúce sa poruchami zrážanlivosti krvi a krvácaním, v dôsledku nedostatku faktora zrážania VIII (FVIII). 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.
- **Držiteľ registrácie (DR) nepreukázal nákladovú efektívnosť liečiva emicizumab (EMI) voči všetkým relevantným komparátorom** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov a podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z., o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.
 - NIHO identifikovalo na základe medzinárodných štandardov, indikačných obmedzení, použitia v reálnej praxi a názorov odborníkov relevantné komparátory obsahujúce FVIII, koncentráty faktorov zrážania (CFC):
 - Plazmatické CFC (pdCFC) – koncentráty faktora VIII odvodené z plazmy,
 - Rekombinantné CFC (rCFC) – koncentráty faktora VIII vyrábané rekombinantnou technológiou,
 - Rekombinantné CFC s predĺženým účinkom (EHL) – koncentráty faktora FVIII vyrábané rekombinantnou technológiou, pre predĺženie polčasu rozpadu je použité fúzovanie s Fc doménou ľudského IgG alebo s polyetylén glykolom.
 - NIHO zistilo, že v slovenskej klinickej praxi majú plazmatické preparáty FVIII v profylaktickej liečbe HA významné zastúpenie, avšak DR nepreukázal nákladovú efektívnosť EMI voči nim. Zároveň, medzinárodné odporúčania nepreferujú používanie rekombinantných preparátov na úkor plazmatických, ale zvolenie terapeutického prístupu má byť individualizované vzhľadom na potreby pacienta, dostupnosť a cenu preparátov.
 - DR v podaní porovnáva nákladovú efektívnosť EMI len voči preparátom patriacimi medzi rCFC a EHL. Zo zákonného a metodologického hľadiska sa za komparátor považuje intervencia, ktorá je štandardne používaná v bežnej terapeutickkej praxi a môže byť nahradená použitím hodnoteného lieku. Plazmatické CFC túto definíciu spĺňajú, pričom DR ani po výzve od Ministerstva zdravotníctva podľa § 75, ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. nedodal porovnanie voči tomuto komparátoru.
- **Nepriame porovnanie naznačilo v základom scenári a väčšine analýz citlivosti štatisticky významné zníženie rizika krvácania pri profylaxii EMI oproti profylaxii FVIII.** Zníženie miery krvácania voči profylaxii FVIII QW predstavovalo pri profylaxii EMI 1,5 mg/kg 64 % a pri profylaxii EMI 3 mg/kg Q2W 69 %. **Výsledok z nepriameho porovnania je spojený s veľkou neistotou vzhľadom na malý počet zahrnutých štúdií, chýbajúce preparáty FVIII a limitovanú prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.**

Bezpečnostný profil lieku Hemlibra je priaznivý, EMI neindukuje ani nepodporuje vznik inhibítora FVIII. **Klinický prínos pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov oproti profylaxii FVIII nebol dokázaný.** DR predložil štúdiu, ktorú sme z dôvodu nízkej validity a úrovne dôkazu neakceptovali.

- **Nakoľko sa DR odmietol porovnať voči všetkým relevantným komparátorom, nebolo možné zhodnotiť nákladovú efektívnosť profylaxie EMI.**
- **NIHO pre nepreukázanie nákladovej efektívnosti voči všetkým komparátorom zo strany DR odporúča žiadosti o kategorizáciu lieku Hemlibra v indikácii profylaxie krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII nevyhovieť.**

Poznámka

Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	7.9.2022 (deň doplnenia dokumentov na portáli Kategorizácia)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	8.9.2022
Zverejnenie projektového protokolu	5.12.2022
Prerušenie konania (súčasťou žiadostí č. 26295, 26296, 26297 boli 2 indikácie)	14.12.2022 – 11.1.2023 (Dňa 13.12.2022 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 (v oboch indikáciách) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 11.1.2023) 25.1.2023 – 31.1.2023 (Dňa 24.1.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 2 (v indikácii HA s inhibítorom) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 31.1.2023)
Vydanie odporúčania	20.2.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť emicizumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa emicizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva emicizumab?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofília A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII • MKCH-10^A: D66. • MeSH^B: Hemophilia A <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutinná profylaxia krvácajúcich epizód u pacientov s: <ul style="list-style-type: none"> • hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítormi faktora VIII • ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII, FVIII < 1 %) bez inhibítora faktora VIII. • Hemlibra sa môže používať vo všetkých vekových skupinách. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profylaxia krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ) • Navrhovaný spôsob úhrady: I
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 s bišpecifickou štruktúrou, ktorá sa viaže na FIXa a FX, čím tým napodobuje kofaktorovú funkciu FVIII u pacientov s hemofíliou A s inhibítormi alebo bez inhibítora. • Emicizumab sa podáva formou subkutánnej injekcie. Nasycovacia dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne. • MeSH: emicizumab
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • pdCFC sú koncentráty faktora VIII odvodené z plazmy • rCFC sú faktory vyrábané rekombinantnou technológiou • rCFC-EHL sú faktory vyrábané rekombinantnou technológiou s predĺženým polčasom rozpadu (EHL^C faktory) • MeSH: Factor VIII
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita

^A Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov (D50-D89)

^B Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

^C EHL z angl. Extended half-life

	<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> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D-5L^D, Haem-A-QoL^E, Haemo-QoL-SF^F
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

^D EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) – štandardizovaný dotazník na zhodnotenie kvality života v súvislosti so zdravím. Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén, pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov, výsledkom je päťciferný kód

^E 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

^F 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

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 EHA^G, WFH^H, odporúčania UpToDate, Odborné usmernenie MZ SR.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

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

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými 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?

^G EHA z angl. European Hematology Association

^H WFH z angl. World Federation of Hemophilia

^I CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

^J IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- 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 hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 1.12.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 30.11.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Nad rámec štúdií predložených DR nebola nájdená žiadna relevantná štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (NK) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií a nepriameho porovnania bolo vypracované so zohľadnením hodnotení CADTH, IQWiG a NHS.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu v predmetnej indikácii bol publikovaný na webe niho.sk dňa 5.12.2022.

Odborníci a pacientske organizácie boli prvotne kontaktovaní 24.11.2022 v indikácii, ktorej sa týka hodnotenie 22A/2022 a následne 7.12.2022 v indikácii týkajúcej sa tohto hodnotenia. V rámci zapojenia odborníkov boli najprv oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Národného hemofilického centra a Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti a hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre hematológiu. Pre získanie ďalšieho odborného vstupu sme oslovili štyroch krajských odborníkov MZ pre hematológiu (všetkých s výnimkou zástupcu pre bratislavský kraj, keďže v Bratislave pôsobí aj hlavný odborník MZ). Do hodnotenia sa zapojili dvaja klinickí odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociáciu na ochranu práv pacienta, Slovenské hemofilické združenie). Do hodnotenia sa zapojilo Slovenské hemofilické združenie (SHZ).

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. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť 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 vyčiernením 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. Začíerňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Hemofília je vrodené ochorenie prejavujúce sa poruchou zrážanlivosti krvi a krvácaním. Ľudia s hemofiliou sú náchylní na nadmerné krvácanie nie len pri úrazoch/operáciách, ale aj spontánne krvácanie do kĺbov, svalov, mäkkých tkanív či intrakraniálne krvácanie, pričom môže ísť o život ohrozujúce stavy. 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).

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 3]

Hemofília sa vyskytuje vo všetkých etnických skupinách po celom svete. 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. Krvácanie u hemofilikov nastáva aj spontánne, no riziko je vyššie pri operáciách a iných zákrokoch, úrazoch, poraneniach. Hladiny koagulačných faktorov sú ovplyvnené stavmi ako tehotenstvo, iné prebiehajúce ochorenia a stres.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [1, 4]

Hemofilici nekrvácajú rýchlejšie, ale môžu krvácať dlhší čas. Pacienti so závažnejšími formami hemofílie sú náchylnejší na spontánne krvácanie, závažné krvácanie a skorší prvý prípad krvácavej 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 lakta, 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 HA majú zníženú kvalitu života aj pokiaľ dostávajú profylaktickú liečbu [5]. Očakávaná dĺžka života u hemofilikov je pri správnej terapii asi o 10 rokov nižšia ako pri mužoch bez hemofílie. Závažnosť ochorenia môže byť mierna, stredná a ťažká, podľa množstva zvyškovej alebo základnej aktivity koagulačného faktora (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Závažnosť hemofílie podľa koncentrácie faktora zrážania VIII

Stav	Podiel koagulačného faktora	Koncentrácia faktora na ml krvi	Symptómy
Normálna hladina	50 % - 100 %	0,50 – 1,5 IU	Bez prejavov krvácania
Mierna forma	5 % – 40 %	0,05 – 0,40 IU	Závažné krvácanie len po úraze a operácii
Stredne ťažká forma	1 % – 5 %	0,01 – 0,05 IU	Dlhšie krvácanie aj po ľahšom úraze, operácii; niekedy spontánne krvácanie
Ťažká forma	< 1 %	< 0,01 IU	Časté spontánne krvácanie

Zdroj: [4, 7]

Odborník A uviedol, že normálna hladina FVIII v krvi je 70 – 140 %. Ťažký stupeň (FVIII < 1 %) HA sa prejaví už po narodení a najneskôr v 1. – 2. roku života spontánnym krvácaním alebo po minimálnej traume. Zvyčajne po 1. roku života sa objavujú krvácania do kĺbov (až 30 – 40-krát do roka), ich výsledkom je ťažké degeneratívne poškodenie pohybového aparátu s obmedzením pohyblivosti a invalidizáciou pacienta v mladom veku. Krvácanie môže postihnúť ktorýkoľvek orgán a môže byť život ohrozujúce, zvlášť obávaným u najmenších a malých detí je krvácanie do mozgu. Závažné krvácania sa však vyskytujú aj u jedincov s hladinou FVIII 1 – 3 %. Hladina FVIII nad 10% chráni pacienta pred krvácaním spontánnym alebo po malej traume, nie však pred krvácaním po väčšom poranení alebo pri operáciách.

Zástupcovia pacientov zo Slovenského hematologického združenia (SHZ), že hemofilici život bez ochorenia nepoznajú. Zhodli sa s vyjadrením odborníka ohľadom objavenia sa ochorenia okolo 1. roku života a častého krvácania do kĺbov (30 – 50-krát ročne), ktoré v čase akútneho krvácania spôsobuje obmedzenie pohyblivosti a časom môže viesť k ťažkému invalidizujúcemu poškodeniu kĺbov. Časté sú aj iné krvácania, najnebezpečnejšie do vnútorných orgánov a mozgu. Pri profylaxii pacienti menej krvácajú, ale podávanie lieku do žily zhoršuje kvalitu života pacientov a ich rodičov, najmä u malých detí so slabými žilami je liečba veľmi stresujúca. Pacienti sú kvôli obmedzeniu pohyblivosti kĺbov odkázaní na pomoc, ktorú zabezpečujú zväčša rodičia, súrodenci, partneri. V dôsledku neustáleho strachu o zdravie a život pacienta choroba negatívne ovplyvňuje aj kvalitu života príbuzných.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Podозrenie na hemofíliu vzniká na základe rodinnej anamnézy alebo histórie krvácania u pacienta. HA sa diagnostikuje obdratím krvi a testovaním protrombínového času (PT), aktivovaného parciálneho trombolastínového času (aPTT), počtu a aktivity trombocytov a úrovne aktivity faktora VIII (FVIII). Výška hladiny FVIII určuje závažnosť ochorenia (vid' Tabuľka 2 vyššie). Dôležité je vylúčiť inú príčinu koagulačných porúch (napr. deficiencia vitamínu K, ochorenia pečene, von Willebrandova choroba) [1, 6]. Prítomnosť neutralizačných protilátok, inhibítora FVIII, sa overuje Nijmegen-Bethesda testom a je klinicky signifikantná pri hodnote > 0,6 BU/ml (BU = Bethesda units) [7].

Ak je matka známou prenášačkou hemofílie, testovanie sa môže vykonať pred narodením dieťaťa. Prenatálnu diagnostiku možno vykonať v 9. až 11. týždni odberom choriových klkov alebo odberom krvi plodu v neskoršom štádiu (18 alebo viac týždňov) [4]. Pri narodení sa uprednostňuje diagnostika z pupočníkovej krvi pre zníženie rizika krvácania novorodenca [1].

Odborník^K A sa vyjadril, že diagnostika a liečba hemofílie na Slovensku je centralizovaná v hematologicko-transfuziologických centrách a hemofilických centrách.

Odborník B sa vyjadril, že pacienti s HA je často diagnostikovaný ešte prenatálne, nakoľko je ochorenie podmienené geneticky. Ďalšia časť pacientov je diagnostikovaná v rannom detskom veku pri prvých prejavoch krvácania.

SHZ uviedlo, že čas do určenia diagnózy je dnes veľmi krátky, príznaky krvácania sú zvyčajne alarmujúce a vedú k rýchlej návšteve lekára. Diagnózu potvrdí vyšetrenie deficitu FVIII v krvi.

Manažment ochorenia (A0025)

V súčasnosti neexistuje žiadna kuratívna liečba hemofílie A, preto si toto ochorenie vyžaduje celoživotnú liečbu, ktorá spočíva predovšetkým v prevencii krvácania (profylaktická liečba) alebo v liečbe akútneho krvácania (epizodická, substitučná liečba, *on demand*). Obe sa štandardne vykonávajú pomocou koncentrátov faktorov zrážania (CFC, z angl. clotting factor concentrate) podávaných intravenózne.

Medzinárodné odporúčania [7, 8]

Podľa medzinárodných odporúčaní WFH^L 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 sa má prispôbiť tak, aby mali pacienti stále dostatočnú hladinu cirkulujúceho FVIII. Kedysi sa za dostatočnú dávku považovala hladina FVIII > 1 IU/dL, dnes je mnohými preferovaná vyššia hladina (> 3 – 5 IU/dL) znižujúca prípady krvácania. WFH nevyjadrilo preferenciu rekombinantných preparátov 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, polčas rozpadu faktora, dostupnosť, preferencie pacienta a cena. CFC sa delia podľa polčasu rozpadu faktora na štandardné (SHL z angl. standard half-life) a s predĺženým účinkom (EHL z angl. extended half-life).

Možnosti prevencie HA bez inhibítora:

- Plazmatické CFC (pdCFC) – sú produkty získané z ľudskej plazmy. V minulosti bolo ich použitie rizikové pre možnosť prenosu vírusu HIV alebo hepatitídy. Vírusová inaktivácia, purifikácia a testovanie donorov znížili toto riziko na minimum.
- Rekombinantné CFC (rCFC) – pochádzajú z ľudských alebo zvieracích bunkových línií. Novšie generácie rCFC neobsahujú pridané ľudské alebo zvieracie proteíny. Tzv. single-chain faktory (Afstyla) môžu mať dlhší polčas rozpadu vďaka vyššej stabilite.
- Rekombinantné CFC s predĺženým účinkom (EHL) – pre predĺženie je použité fúzovanie s Fc doménou ľudského IgG (Elocta) alebo s polyetylén glykolom (Adynovi, Ecerpto).
- Emicizumab – nefaktorová liečba. EMI je bišpecifická monoklonálna protilátka, ktorá má prepájať faktor IXa a faktor X, čím nahradí funkciu chýbajúceho FVIII. Podľa WFH je EMI odporúčaný na profylaxiu HA.
- Dezmpresín – syntetický analóg vazopresínu, ktorý spôsobí uvoľnenie FVIII z granúl trombocytov a endotelu. Môže sa použiť u pacientov s miernou formou HA pred malými zákrokmi alebo na zastavenie mierneho krvácania.

V prípade akútneho krvácania u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora je cieľom čo najrýchlejšie zastavenie krvácania. Štandardom by malo byť rýchle podanie FVIII a následná rehabilitácia. V niektorých prípadoch vnútorného krvácania je vhodné podanie aktivovaného protrombínového koncentrátu (aPCC z angl. activated prothrombin complex concentrate). Podľa WFH nemá byť *on-demand* (epizodické) podávanie CFC pri akútnom krvácaní považované za možnosť dlhotrvajúcej liečby.

Klinická prax na Slovensku

V prevencii a liečbe HA sa podľa Odborného usmernenia MZ používajú bezpečné, protivírusovo opracované plazmatické alebo rekombinantné koncentráty koagulačných faktorov. Profylaktická liečba je štandardným

^K Z dôvodu anonymizovania konkrétnych odborníkov vo verejnej časti hodnotenia používame pre všetkých zástupný mužský rod „odborník, odborníci“

^L WFH z angl. World Federation of Hemophilia

spôsobom liečby detí a mladistvých s ťažkým stupňom hemofílie. Pravidelným podávaním koncentrátu sa pri udržiavaní hladiny faktora VIII vyššej ako jedno percento eliminuje spontánne krvácanie do pohybového aparátu a minimalizuje sa muskuloskeletárne poškodenie a jeho trvalé následky. Dávka faktora VIII je 15 až 40 IU/kg dva až trikrát týždenne a dávka faktora IX 15 až 40 IU/kg dvakrát týždenne (*Obrázok 1*). Profylaxia sa podáva najmenej 45 alebo viac týždňov v roku, trvá do 20. roku života, v indikovaných prípadoch aj dlhšie. V prípade substitučnej liečby sa podávajú FVIII v dávkach a intervaloch v závislosti od závažnosti HA, typu a rozsahu krvácania a farmakokinetických vlastností daného faktora. Dostupnosť špecializovanej zdravotnej starostlivosti sa zabezpečuje v hematologických ambulanciách a v hematologicko-transfúziologických oddeleniach [9].

Odborník A uviedol, že liečba hemofílie sa riadi národnými štandardnými postupmi, najnovšími svetovými a európskymi odporúčaniami. Liečba spočíva v dodaní chýbajúceho FVIII do tela pacienta vo forme injekcií do žily, ktorým sa dosiahne normalizácia krvnej zrážanlivosti, pričom životnosť dodaného FVIII je veľmi krátka, takže sa liečba musí opakovať. Zlatým štandardom liečby je profylaxia na zabránenie spontánnych a kĺbových krvácaní, s cieľom dosiahnuť nulový výskyt krvácaní. Liečba pacientov je centralizovaná, poskytujú ju špecialisti na 40 hematologicko-transfúziologických oddeleniach. Vysoko špecializovanú liečbu a komplexnú starostlivosť zabezpečujú hemofilické centrá v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach a NHC, pričom NHC rieši najkomplikovanejšie prípady hemofílie. Odborník B dodal, že zaužívanou následnou liečbou môže byť v prípade krvácania či operácie úprava dávky podľa aktuálnych hladín faktora VIII a liečba faktormi s predĺženým účinkom.

SHZ potvrdilo, že pacientov s HA má na starosti hematológ, ktorý spolupracuje s celým radom špecialistov – ortopéd, chirurg, rehabilitačný pracovník, stomatológ, urológ, kontroly sú časté. Tolerancia liekov je dobrá, injekcie si podáva pacient sám, alebo mu ich podávajú jeho príbuzní. Pri hemofílii ťažkého stupňa je dôležité preventívne podávanie viackrát týždenne, čo predstavuje približne 104 – 182 injekcií do žily ročne. Nové lieky (tzv. nefaktorová liečba, kam patrí aj EMI) sa podávajú podkožne raz za 1 – 2 týždne.

Profylaktická liečba hemofílie

Typ profylaxie	Kritérium	Dávka	Interval	Trvanie
Deti a adolescenti				
Primárna	Pred druhým rokom života buď pred krvácaním do kĺbov, alebo po prvom krvácaní do kĺbov.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	Do 20. r. života, prípadne dlhšie* ≥ 45 týždňov v roku
Sekundárna	Po druhom roku života. Pred druhým rokom života, ak sa vyskytli dve a viac krvácaní do kĺbov.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	≥ 45 týždňov v roku
Eskalujúca	U malých detí do dvoch rokov, u detí s problémovým venóznym prístupom.	500 IU	7 dní, neskôr každé 2 až 3 dni	≥ 45 týždňov v roku
Individuálna	Pri slabom efekte klasickej profylaxie, riadi sa vyšetrením farmakokinetiky po podaní faktora.	30 IU/kg resp. 25 IU/kg	2 až 3 dni, resp. každý druhý deň	≥ 45 týždňov v roku
Dospelí				
Krátkodobá	Rekonvalescencia po veľkom krvácaní a operácii, rehabilitácia a pri častom spontánnom krvácaní.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	2 až 3 mesiace
Dlhodobá	Trvajúci ďalší rizikový faktor krvácania.	20 až 40 IU/kg	2 až 3 dni	Neohraničené
Intermitentná	Pred záťažou hemostatického systému.	20 až 40 IU/kg	Podľa potreby	Podľa potreby

* pri opakovaných krvácaniach do cieľového kĺbu

Zdroj: [9]

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Emicizumab (EMI) je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 s bišpecifickou štruktúrou, vyrobená technológiou rekombinantnej DNA. EMI má premostovať priestor medzi aktivovaným faktorom IX a faktorom X a tým nahradiť funkciu chýbajúceho FVIII, ktorý je potrebný na účinnú hemostázu. EMI nie je štruktúrne príbuzný ani sekvenčne homológný s FVIII, a preto neindukuje ani nepodporuje vznik priameho inhibítora FVIII [10].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu troch balení injekčného roztoku EMI určeného na subkutánne podanie [11]:

- Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, ŠÚKL kód: 7245C
- Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, ŠÚKL kód: 7246C
- Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, ŠÚKL kód: 7247C

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov (nasycovacia dávka), po ktorej nasleduje udržiavacia dávka buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne, všetky dávky sa podávajú formou subkutánnej injekcie. Schéma podávania udržiavacej dávky sa má zvoliť na základe toho, ktorú dávkovaciu schému uprednostňuje lekár a pacient/opatrovateľ s cieľom podporiť adhérenciu k liečbe. Pri príprave celkového objemu, ktorý sa má podávať, sa nesmú kombinovať rôzne koncentrácie Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml) v rovnakej injekčnej striekačke. Nemá sa podávať objem väčší ako 2 ml na jednu injekciu [10].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [12]

Liek Hemlibra bol registrovaný v EMA v 02/2018 (marketing authorisation) pod číslom EMEA/H/C/004406 v indikácii rutínnej profylaxie krvácajúcich epizód u pacientov vo všetkých vekových skupinách s:

- hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) s inhibítorm faktorom VIII
- ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII, FVIII < 1 %) bez inhibítora faktora VIII.

Liek Hemlibra mal v minulosti status lieku určeného na zriedkavé ochorenia (orphan designation EU/3/13/1221), ktorý bol v roku 2017 zrušený [13].

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [11]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať **pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.**

Žiadaná indikácia je v súlade s indikáciou EMA.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ)

Návrh spôsobu úhrady: I

3.2.4. Komparátory (B0001)

Berúc do úvahy aktuálny stav klinickej praxe na Slovensku považuje NIHO **za relevantné komparátory pre pacientov s HA bez inhibítora všetky koncentráty faktorov zrážania hradené v predmetnej indikácii**, teda koagulačný faktor VIII s ATC7 kódom B02BD02.

DR za komparátory u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora FVIII považuje rekombinantné CFC a rekombinantné EHL faktory, bez zahrnutia plazmatických CFC. S týmto nastavením sa nestotožňujeme, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- WFH vo svojich odporúčaní nevyjadrilo preferenciu rekombinantných preparátov CFC voči plazmatickým preparátom CFC. Výber konkrétneho preparátu aj s ohľadom na dĺžku účinku (SHL verus EHL) má byť individuálne prispôsobený danému pacientovi [7].
- DR uvádza zastúpenie jednotlivých terapií na základe údajov z Národného hemofilického centra (*Tabuľka 3*), podľa ktorého sú pacienti na profylaktickej liečbe nastavení najmä na rCFC a pdCFC (78 %), časť pacientov na rCFC-EHL (Elocta, Adynovi) [11].

Tabuľka 3: Podiel pacientov bez inhibítora FVIII liečených profylakticky

FVIII	Počet pacientov	Podiel
rCFC	81	41 %
pdCFC	71	36 %
Afstyla	1	1 %
Elocta	32	16 %
Adynovi	13	7 %
Spolu	198	100 %

Zdroj: [11]

- Podľa WFH je na Slovensku za rok 2021 zastúpenie použitia FVIII (zahŕňa profylaktickú aj epizodickú liečbu) za rok 2021 v 44 % pdCFC, 39 % rCFC a 18 % EHL pri spotrebe 48,5 mil. IU [2].
- Zo štatistického výstupu NCZI Účet poistenca [14] sme pre diagnózu D66 vypočítali zastúpenie na základe spotreby balení konkrétnych liekov prepočítaných na spotrebované IU. To predstavuje za rok 2021 použitie 20 % pdCFC, 55 % pre rCFC a 25 % EHL pri zaznamenatej spotrebe 32 mil. IU faktora VIII.
- Český SÚKL pri hodnotení lieku Hemlibra považoval za relevantné komparátory v predmetnej indikácii plazmatické aj rekombinantné koncentráty FVIII podávané v rámci profylaktickej liečby [15]. Nemecký IQWiG taktiež považoval aj pdCFC za relevantné komparátory v danej indikácii [16].
- Liek Hemlibra má v profylaktickej liečbe nahradiť použitie CFC všeobecne, nie len rCFC.
- Odborníci A aj B potvrdili používanie pdCFC, rCFC aj EHL v profylaxii HA. Odborník A poukázal na to, že v iných krajinách EU je podiel rCFC a EHL vyšší, čím zaostávame v používaní najbezpečnejších rekombinantných preparátov. Z kvantitatívneho hľadiska bol za rok 2021 zabezpečený objem FVIII na jedného obyvateľa na rok na porovnateľnej úrovni s rozvinutými krajinami. Do roku 2025 je podľa Odborníka A cieľom dosiahnuť v SR podiel rCFC na úrovni 90 % a 60 % zastúpenie EHL. V roku 2023 má rCFC dosiahnuť podiel 70% (EHL zatiaľ len 25%). Za jediný možný komparátor EMI považuje Odborník A farmakokineticky riadenú profylaxiu s EHL.

DR bol 13.12.2022 vyzvaný na doplnenie relevantných komparátorov do žiadosti v tejto indikácii a na doplnenie údajov z NHC, z ktorých vychádzal výpočet zastúpenia komparátorov.

DR v odpovedi na Výzvu č.1 predložil údaje z NHC, ktoré uvádzajú počty pacientov, ktorým bola podaná liečba konkrétnym liekom. Nižšie v tabuľke (*Tabuľka 4*) uvádzame údaje pre pacientov bez inhibítora s vypočítaným percentuálnym zastúpením pre pdCFC, rCFC, EHL a EMI.

Tabuľka 4: Počet pacientov bez inhibítora FVIII vo všetkých vekových skupinách liečených FVIII profylakticky (podľa údajov z Národného hemofilického centra za rok 2020)

Typ faktora	Názov lieku	Počet pacientov	Podiel podľa typu faktora
pdCFC	Octanate	29	35,4 %
	Fandhi	26	
	Immunate	15	
rCFC	Advate	49	40,9 %
	NovoEight	11	
	Nuwig	10	
	Refacto	11	
EHL	Elocta	32	22,7 %
	Adynovi	13	
EMI	Hemlibra	2	< 0,1 %

[11]

DR v odpovedi na Výzvu č. 1 odmietol doplniť ako komparátora pdCFC. DR tieto komparátory nepovažuje za relevantné. Odôvodnil to tým, že spotreba plazmatických faktorov je v ekonomicky vyspelých krajinách nízka a na Slovensku je tendencia klesajúca. Ďalej upozornil, že v konaniach s EHL preparátmi Esperoct (ID konania 18455, 18456, 18457), Adynovi (14788, 14789, 14790) a Elocta (10669, 10670, 10671, 10672, 10673, 10674) nebola nákladová efektívnosť predmetných preparátov porovnávaná s plazmatickými CFC a na doplnenie takéhoto komparátora neboli príslušní držiteľia vyzvaní.

NIHO predmetné lieky a ich nákladovú efektívnosť nehodnotilo.

Úlohou NIHO je hodnotenie zdravotníckych technológií podľa slovenskej legislatívy.

Definícia komparátora vyplýva z §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov a z §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- Iná nefaktorová liečba alebo postupy a terapie používané u pacientov s inhibítormi FVIII.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Na základe európskej referenčnej ceny lieku bola pre jednotlivé balenia lieku Hemlibra odvodená nasledovná maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne:

- pre balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, ŠÚKL kód: 7245C suma 1 899,00 eur/balenie.
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, ŠÚKL kód: 7246C suma 3 787,63 eur/balenie
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, ŠÚKL kód: 7247C suma 6 620,56 eur/balenie.

Pre všetky balenia DR navrhuje úhradu bez doplatku pacienta.

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu v indikácii ťažká HA bez inhibítora FVIII:

- pre balenie lieku Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/30 mg, ŠÚKL kód: 7245C suma ■■■ eur/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %.
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,4 ml/60 mg, ŠÚKL kód: 7246C suma ■■■ eur/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %.
- pre balenie lieku Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x0,7 ml/105 mg, ŠÚKL kód: 7247C suma ■■■ eur/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %.

Liek Hemlibra v súčasnosti nie je v SR zaradený do ZKL. DR sa už v minulosti pokúšal o kategorizáciu tohto lieku:

- v 06/2018 v indikácii profylaxie HA s inhibítorom faktora VIII. MZ SR rozhodlo zaradiť liek Hemlibra do ZKL. DR sa voči rozhodnutiu odvolal a vzniesol námietky týkajúce sa určenia ÚZP, výšky doplatku poistenca, spôsobu úhrady lieku a zaradenia do zvolenej referenčnej skupiny lieku [17]. Počas konania o námietkach vzal DR svoj návrh späť a MZ SR konanie vo veci kategorizácie predmetného lieku zastavilo [18].
- v 11/2020 v indikácii profylaxie HA bez inhibítora FVIII. DR bol MZ SR vyzvaný na doplnenie žiadosti vo veci dodania zmlúv so ZP. DR neodpovedal v stanovenej lehote a konanie bolo zastavené [19].

Úhrada v Anglicku, Nemecku a v Českej republike:

- V Anglicku je liek Hemlibra hrazený v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora faktora VIII aj profylaxie ťažkej HA s inhibítorom [20, 21, 22]. V indikácia miernej a stredne ťažkej HA prechádza EMI hodnotením NICE [23].
- V ČR je liek Hemlibra hrazený v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora faktora VIII a profylaxie HA s preukázaným vysokým titrom inhibítorov faktora VII (≥ 5 BU) [24].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [11]

DR predpokladá prínos lieku Hemlibra v indikácii profylaxie ťažkej HA bez inhibítora na základe výsledkov klinických štúdií HAVEN 3, HAVEN 4 a HOHOEMI, pričom očakáva redukciu krvácania v porovnaní s liečbou koagulačnými faktormi VIII. Prínos DR predpokladá aj v adherencii pacientov na liečbu v dôsledku s.c. podania lieku Hemlibra oproti i.v. aplikácii FVIII, v možnosti flexibilného podávania a zníženom riziku vzniku inhibítorov FVIII.

Odborník A označil za mieru účinnosti profylaxie výskyt ročných krvácaní (ABR z angl. annual bleeding rate), stav poškodenia kĺbu (skóre HJHS – z angl. hemophilia joint helath score, vyšetrenia MRI, USG). Profylaxia s pdCFC, rCFC so štandardným biologickým polčasom podľa neho nezabráni poškodeniu kĺbov. 60 % pacientov liečených vysokými dávkami EHL má nulový výskyt spontánnych a liečených kĺbových krvácaní, zatiaľ čo mi pri EMI je to až 90 % pacientov. Profylaxia EMI má zabezpečiť maximálny stupeň ochrany pred vývojom hemofilickej artropatie a významne zlepšiť kvalitu života.

Odborník B za relevantné klinické ukazovatele považuje počet spontánnych krvácaní a stav kĺbového aparátu. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu by považoval nulové ročné spontánne krvácanie. Podobne ako Odborník A vidí prínos lieku Hemlibra pre pacientov s HA s inhibítorom aj bez inhibítora, pre pacientov, ktorí majú napriek štandardnej liečbe časté krvácania a pacientov s nedostatočným žilovým prístupom.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Nepriame porovnanie naznačilo v základom scenári a väčšine analýz citlivosti štatisticky signifikantné zníženie rizika krvácania pri profylaxii EMI oproti epizodickej liečbe FVIII aj oproti profylaxii FVIII. Zníženie miery krvácania voči profylaxii FVIII QW predstavovalo pri profylaxii EMI 1,5 mg/kg 64 % (RR = 0,36; 95 % CrI 0,13 – 0,95) a pri profylaxii EMI 3 mg/kg Q2W 69 % (RR = 0,31; 0,11 – 0,84). Výsledok z nepriameho porovnania je spojený s veľkou neistotou vzhľadom na malý počet zahrnutých štúdií, chýbajúce preparáty FVIII a limitovanú prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.

Intraindividuálne porovnanie naznačilo zníženie výskytu miery krvácania u pacientov na profylaktickej liečbe EMI oproti predchádzajúcej profylaxii FVIII u rovnakých pacientov. Pacienti mali výskyt ročného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 1,0 – 2,3) pri profylaxii EMI oproti 4,8 (3,2 – 7,1) pri profylaxii FVIII, čo predstavuje o 68 % zníženie miery krvácania v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51). Prínos profylaxie EMI oproti profylaxii FVIII na základe intraindividuálneho porovnania je vzhľadom na povahu analýzy spojený s veľkou neistotou.

Za prínos profylaxie EMI v kvalite života možno považovať menej časté podávanie a subkutánny spôsob aplikácie na rozdiel od častejšieho intravenózneho podávania koncentrátov FVIII.

Klinický prínos pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov oproti profylaxii FVIII nebol dokázaný. DR predložil štúdiu, ktorú sme z dôvodu nízkej validity a úrovne dôkazu neakceptovali.

Bezpečnostný profil lieku Hemlibra je celkovo priaznivý, najčastejšími AE boli reakcie na podania injekcie, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. Nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII počas profylaxie EMI.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako parameter účinnosti.

Morbidity [25, 35]

ABR (z angl. annualised bleeding rate) je výskyt krvácania prepočítaný na ročný výskyt. V štúdiu HAVEN 3 bolo ABR definované ako výskyt krvácania, ktoré vyžadovalo liečbu FVIII, bez ohľadu na čas od vzniku udalosti po liečbu.

ABR môže byť hodnotené pre osobitné ukazovatele:

- **ABR-TB** (annual rate of treated bleeds; ročná miera liečených epizód krvácania)
- **ABR-AB** (annual rate of all bleeds; ročná miera všetkých epizód krvácania)
- **ABR-SB** (annual rate of spontaneous bleeds; ročná miera spontánnych epizód krvácania)
- **ABR-JB** (annual rate of joint bleeds; ročná miera epizód krvácania do kĺbov)
- **ABR-TJB** (annual rate of target joint bleeds; ročná miera epizód krvácania do cieľového t. j. iba jedného kĺbu)

RR (z angl. rate ratio) porovnáva mieru liečených krvácaní medzi dvomi liečbami.

Kvalita života [25, 26, 27]

Kvalita života bola meraná cez EQ-5D-5L, Haem-A-QoL, Haemo-QoL-SF a Adapted InhibQoL.

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník hodnotiaci zdravotný stav pacienta v piatich dimenziách a na piatich úrovniach vnímania závažnosti zdravotných problémov, ktorý vypracovala skupina EuroQoL. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

Haem-A-QoL (z angl. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults) je dotazník, ktorý hodnotí HRQoL u dospelých pacientov s hemofíliou. Dotazník obsahuje 10 domén, všetky položky Haem-A-QoL sú založené na 5-bodovej frekvenčnej škále Likertovho typu (1 = nikdy, 2 = zriedka, 3 = niekedy, 4 = často a 5 = stále), rozsah skóre je od 0 – 100, pričom nižšie skóre znamená lepšiu kvalitu života. Klinicky významné rozdiely sú 10 bodov za skóre pri hodnotení fyzického zdravia a 7 bodov za celkové skóre.

Haemo-QoL-SF (z angl. Haemophilia-Quality of Life-Short Form) – skrátenejší 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.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

DR nepredložil a nebola nájdená žiadna RCT s priamym porovnaním profylaktickej liečby EMI a profylaktickej liečby FVIII pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora. DR v žiadosti dokazuje účinnosť EMI pomocou štúdie HAVEN 3, HAVEN 4 a HOHOEMI. V modeli nákladovej efektívnosti porovnáva EMI s profylaktickou liečbou FVIII na základe nepriameho porovnania v podobe sieťovej meta-analýzy (NMA z angl. network meta-analysis).

Do hodnotenia bola zahrnutá štúdia HAVEN 3 (NCT02847637), čo je otvorená, multicentrická, čiastočne randomizovaná štúdia fázy III (Tabuľka 5). Do všetkých ramien boli zahrnutí aj pacienti pôvodne z prospektívnej non-intervenčnej štúdie (NIS) s predchádzajúcim podávaním profylaktickej alebo epizodickej liečby FVIII. Porovnanie profylaktickej liečby EMI s profylaktickou liečbou FVIII bolo hodnotené na základe intraindividúálneho porovnania s historickou kontrolou pacientov z NIS, ktorí prešli do HAVEN 3 [28, 31].

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Iný názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02847637	HAVEN 3	EMI profylakticky	FVIII epizodicky; historicky FVIII profylakticky	(36:35):18; 63	5/2022

Zdroj: [28]

Štúdia HAVEN 4 (NCT03020160) je nerandomizovaná, nekontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 u pacientov ≥ 12 rokov s ťažkou HA alebo HA s inhibítorm [29]. Štúdia HOHOEMI je nerandomizovaná, nekontrolovaná, otvorená štúdia u pediatrických pacientov s ťažkou HA bez inhibítora. Primárnym koncovým

ukazovateľom bola miera krvácania na liečbe EMI porovnaná s mierou krvácania v minulosti [30]. Vzhľadom na nízku internú a externú validitu štúdií (diskutovanú v časti 4.4.2.), dizajn štúdií (nerandomizované, nekontrolované) a teda nízku úroveň dôkazu sme ich nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti ani bezpečnosti.

Popis klinických štúdií

Základná charakteristika štúdií HAVEN 3 a NIS [11, 31, 32, 33, 34]

Non-intervenčná štúdia (NIS; NCT02476942) je prospektívna, multicentrická štúdia, ktorá hodnotila údaje o incidencii krvácania, HRQoL a bezpečnosť pacientov s HA. Pacienti boli zaradení do ramien podľa toho či ich obvyklou liečbou bola profylaktická alebo epizodická liečba FVIII. Pacienti z kohorty C (n = 94; pacienti ≥ 12 rokov s HA bez inhibítora), na profylaktickej (n = 49) a epizodickej (n = 45) liečbe, ktorí dokončili štúdiu a splnili inklúzne kritériá, mohli pokračovať v štúdiu HAVEN 3.

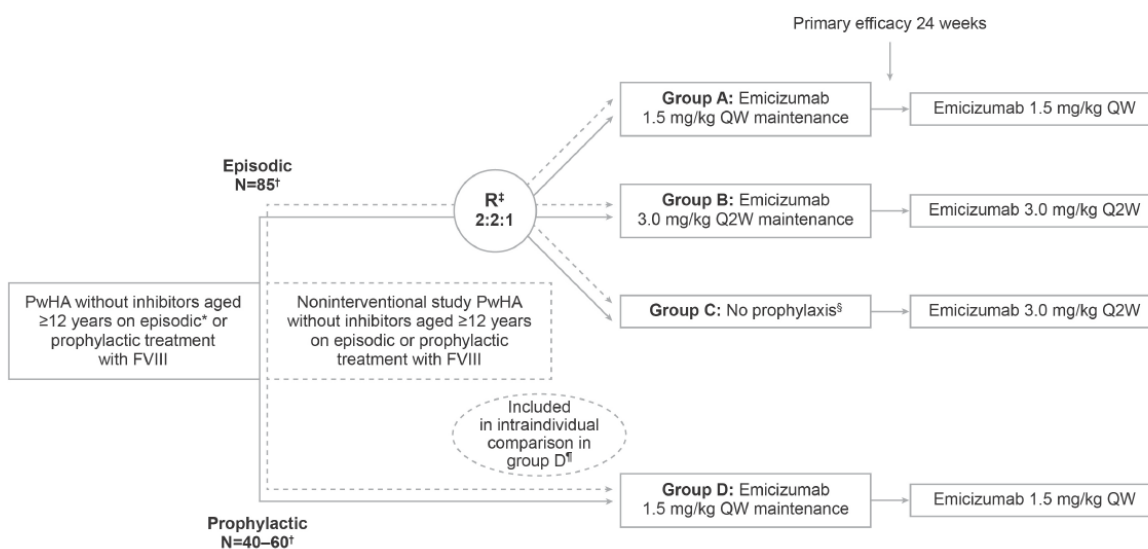
Štúdia HAVEN 3 bola čiastočne randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy III. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 do dvoch intervenčných ramien s profylaxiou EMI (A n = 36, B n = 35) a jedným ramenom C bez profylaxie s epizodickou liečbou FVIII v prípade krvácania (n = 18). Celkovo zo 152 pacientov v štúdiu HAVEN 3 bolo 73 pacientov predtým sledovaných v rámci NIS. Do ramien A, B, C boli z NIS zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali epizodickú liečbu FVIII (v nasledujúcom poradí n = 10, n = 10, n = 5). V ramenách s EMI pozostával profylaktický režim zo štyroch podaní v dávke 3 mg/kg telesnej hmotnosti za týždeň a následne v ramene A v dávke 1,5 mg/kg raz za týždeň (QW) a v ramene B v dávke 3 mg/kg raz za dva týždne (Q2W). V prípade krvácania dostali pacienti liečbu FVIII. V ramene C bez profylaxie mali pacienti po primárnej analýze možnosť prejsť na profylaxiu EMI 3 mg/kg Q2W (Obrázok 2). Hlavným ukazovateľom bol rozdiel v miere výskytu krvácania počas najmenej 24 týždňov medzi ramenami A, C a ramenami B, C. Sekundárne ukazovatele zahŕňali všetky udalosti krvácania, spontánne krvácania, krvácania do kĺbu a kvalitu života. Stav kĺbového aparátu, ako ukazovateľ udávaný odborníkmi, sa nesledoval.

V nerandomizovanom ramene D (n = 63) štúdie HAVEN 3 pochádzala časť pacientov (n = 48) pôvodne z NIS, z ramena s profylaktickou liečbou FVIII. V ramene D pacienti dostávali profylaxiu EMI v dávke 1,5 mg/kg QW. Analýza zahŕňala intraindividuálne porovnanie výskytu krvácania v ramene D s predchádzajúcim historickým podávaním profylaktickej liečby FVIII u týchto pacientov.

Konkrétne preparáty FVIII a ich pôvod (plazmatické, rekombinantné) neboli v štúdiách NIS a HAVEN 3 uvedené. Pacienti dostávali počas profylaxie alebo ako liečbu krvácaní SHL (väčšina) a EHL CFC.

Sponzorom oboch štúdií bol F.Hoffmann – La Roche.

Obrázok 2: Dizajn štúdie HAVEN 3



† plánovaný počet; ‡ randomizácia podľa miery krvácaní < 9 alebo ≥ 9 počas 24 týždňov, * aspoň 5 udalostí krvácania počas 24 týždňov, ¶ účastníci z ramena D z NIS bez randomizácie, § účastníci v ramene C mohli po 24 týždňoch prejsť na profylaxiu EMI, PwHA – osoba s HA, QW – raz týždenne, Q2W – raz za dva týždne

Zdroj: [31, figure S1]

Charakteristika NMA

NMA Reyes et al. [35] bola vykonaná pomocou bayesiánskeho prístupu s využitím modelu náhodných vplyvov (random-effects). Okrem analýzy základného scenáru boli vykonané 3 analýzy citlivosti (SA z angl. sensitivity analysis), SA1 bola vykonaná s využitím modelu fixných vplyvov (fixed-effects), SA2 zahŕňala len štúdie s definovanými liečenými krvácami a SA3 zahŕňala aj štúdiu Valentino 2012.

Celkové liečené krvácania boli modelované ako miera krvácaní a fitované pomocou generalizovaného lineárneho modelu so spájajúcou pravdepodobnostnou funkciou Poissonovho rozdelenia. Vstupy do modelu zahŕňali celkovú expozíciu na liečbu v paciento-rokoch a počet udalostí (krvácaní). V modeli bol použitý celkový počet liečených krvácaní, keďže tento ukazovateľ bol reportovaný v vo všetkých zahrnutých štúdiách. Presná definícia ukazovateľa nebola ale k dispozícii v štúdiách Valentino 2012 a LEOPOLD 2, čo bolo adresované v SA2.

NMA zahŕňala 4 štúdie: HAVEN 3 [31], A-LONG [36], LEOPOLD 2 [37], SPINART [38] v základnom scenári (Obrázok 3) a v SA3 aj štúdiu Valentino 2012 [39]. Valentino 2012 je štúdiu s historickou nerandomizovanou kontrolnou skupinou. Ostatné zahrnuté sú randomizované alebo čiastočne randomizované, kontrolované, multicentrické štúdie fázy 2 – 4 s otvoreným dizajnom. Prehľad zahrnutých štúdií spolu s dávkovaním je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). V prípade rozličného dávkovania v jednej štúdiu sa v základnom scenári NMA brali do úvahy dávky podľa SPC. Všetky štúdie porovnávali liečbu profylaxiou s epizodickou liečbou. V prípade štúdie LEOPOLD 2 bol po vykonaní prestupu pacientov v rámci ramien (cross-over po 6 mesiacoch) na odlišný protokol liečby, pričom dávky sa líšili o ~ 20 – 25 %. Dĺžka trvania štúdií sa líšila: 25 týždňov pre štúdiu HAVEN 3, medián 28 týždňov pre štúdiu A-LONG, 6-12 mesiacov pre štúdiu Valentino 2012, 12 mesiacov (6 mesiacov bez cross-over fázy) pre štúdiu LEOPOLD 2 a 1 – 3 rokov pre štúdiu SPINART.

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v NMA

NCT a iný názov	Štúdia fázy	Intervencia a dávkovanie	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie	Zahrnuté v NMA scenári
NCT02847637 HAVEN 3	3	EMI profylakticky 1,5 mg/kg QW a 3 mg/kg Q2W	FVIII OD	(36 : 35) : 18	5/2022	Základný, SA1, SA2, SA3
NCT01181128 A-LONG	3	rFVIII Fc (Elocta) profylakticky I a W	Elocta OD	(118 : 24) : 23	08/2012	Základný, SA1, SA2, SA3

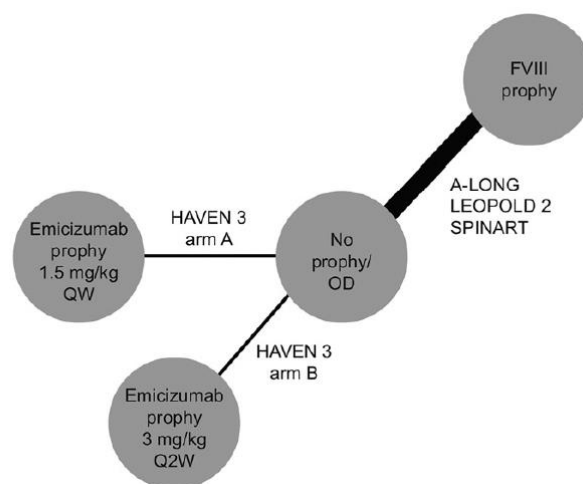
NCT01233258 LEOPOLD 2	2/3	rFVIII (Kovaltry) profylakticky LD a HD	Kovaltry OD	(28 : 31) : 21	12/2012	Základný, SA1, SA3
NCT00623480 SPINART	3b/4	rFVIII (Kogenate) profylakticky D1	Kogenate OD	42 : 42	11/2013	Základný, SA1, SA2, SA3
NCT00243386 Valentino 2012	4	rFVIII (Advate) profylakticky D2 a D3	historicky Advate OD	(32 : 34) : 66	06/2010	SA3

SA1 – analýza citlivosti 1, SA2 – analýza citlivosti 2, SA3 – analýza citlivosti 3, OD – on demand

Dávkovanie: QW – raz týždenne, Q2W – raz za dva týždne, I – individuálna schéma dávkovania, W – 65 IU/kg týždenne, LD – low dose 20 - 30 IU/kg 2-krát týždenne, HD – high dose 30 - 40 IU/kg 3-krát týždenne, D1 – 25 IU/kg 3-krát týždenne (až 35 IU/kg v prípade krvácaní), D2 – 20 až 40 IU/kg, D3 – 20 až 80 IU/kg

Zdroj: [34, 40]

Obrázok 3: Sieť NMA v základnom scenári



OD – on demand, QW – raz týždenne, Q2W – raz za dva týždne

Zdroj: [35]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie NIS kohorty C a do štúdie HAVEN 3 boli zaradení pacienti vo veku ≥ 12 rokov s ťažkou HA bez predchádzajúcej histórie inhibítorov s dokumentovanou epizodickou alebo profylaktickou liečbou (≥ 150 dní pre NIS, ≥ 24 mesiacov pre HAVEN 3) pred zaradením. V prípade predchádzajúcej epizodickej liečby, pacienti mali mať dokumentovaných ≥ 5 krvácaní počas obdobia (6 mesiacov resp. 24 týždňov) pred zaradením, pri predchádzajúcej profylaktickej liečbe takáto podmienka zaradenia do štúdie nebola. V štúdiu HAVEN 3 boli do ramien A, B, C randomizovaní pacienti, ktorí boli predtým liečení epizodicky, do ramena D boli zaradení pacienti liečení pred vstupom do štúdie profylakticky.

Zo štúdií boli vyradení s neadekvátnymi hematologickými, renálnymi a hepatálnymi parametrami a zo štúdie HAVEN 3 aj pacienti, ktorí mali iné krvácajúce ochorenie okrem HA a mali príznaky alebo za posledných 12 mesiacov podstúpili liečbu tromboembolického ochorenia.

V NMA sú zahrnuté štúdie s pacientmi väčšinou s ťažkou HA vo veku ≥ 12 rokov (≥ 7 rokov v štúdiu Valentino 2012) bez inhibítorov s predchádzajúcou dokumentovanou liečbou pred zaradením a v dobrom výkonnostnom stave. V štúdiu Valentino 2012 mali byť pacienti za posledných 12 mesiacov liečení len epizodicky. Zo štúdie LEOPOLD 2 boli vyradení pacienti, ktorí dostávali v posledných 5 rokoch profylaktickú liečbu FVIII viac ako 6 po sebe idúcich mesiacov, zo štúdie SPINART viac ako 12 po sebe idúcich mesiacov. V štúdiu HAVEN 3 boli v ramenách A, B, C s profylaktickým podávaním EMI zaradení len pacienti s predchádzajúcou epizodickou liečbou pred vstupom do štúdie v trvaní ≥ 24 týždňov, v štúdiu A-LONG v ramenách s profylaktickým podávaním rFVIIIc pacienti s predchádzajúcou epizodickou liečbou v trvaní ≥ 12 mesiacov.

Opis populácie zo štúdií.

V štúdiách bolo 100 % zastúpenie mužov. Priemerný vek v NIS bol 34 rokov (12 – 76 rokov), v štúdiu HAVEN 3 vrátane ramena D bol 38 rokov (13 – 77 rokov). Cieľové kĺby, definované ako veľké kĺby, do ktorých nastali aspoň 3 krvácania v období 24 týždňov pred začiatkom štúdie HAVEN 3, boli identifikované u 85 % pacientov (76 z 89) na predchádzajúcej epizodickej liečbe a 41 % (26 z 63) na predchádzajúcej profylaktickej liečbe.

Vybrané charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA

Štúdia	Medián veku (rozsah)	Pacienti s ťažkou HA (podiel FVIII < 1 %)
HAVEN 3	36,5 – 41 (16 – 77)	100 %
A-LONG	30 (12 – 65)	100 %
LEOPOLD 2	28,5 (14 – 59)	100 %
SPINART	29 (15 – 50)	96 % (3 pacienti podiel 1,1 – 1,3 %)
Valentino 2012	26 (7 – 59)	86,3 % (10 pacientov podiel ≥ 1 a < 2 %)

Zdroj: [35, 39, 38]

4.2.3. Výsledky účinnosti profylaxie EMI v porovnaní bez profylaxie a v porovnaní s profylaxiou FVIII

Mortalita (D0001) [34, 31]

Mortalita sa v štúdiách sledovala len v rámci bezpečnosti. V štúdiu HAVEN 3 nebolo zaznamenané žiadne úmrtie. V NIS bolo zaznamenané jedno úmrtie s infarktomyokardu ako príčinou potvrdenou pitvou.

Morbidity (D0005, D0006, D0011) [31, 35]

Výsledky štúdie HAVEN 3 preukázali v oboch ramenách s profylaxiou EMI štatisticky významnú nižšiu mieru liečených krvácaní ABR na úrovni 1,5 (95 % CI 0,9 – 2,5) pri dávke 1,5 mg/kg QW a 1,3 (95 % CI 0,8 – 2,3) pri dávke 3 mg/kg Q2W oproti úrovni 38,2 (95 % CI 22,9 – 63,8). Miera krvácania bola nižšia o 96 % v ramene A (RR 0,04; 95 % CI 0,02 – 0,08) a o 97 % v ramene B (RR 0,03; 95 % CI 0,02 – 0,07) oproti ramenu C bez profylaxie. Pacientov, ktorí nemali žiadne liečené udalosti krvácania bolo na profylaktickej liečbe EMI v ramene A 56 % (95 % CI 38 – 72) a v ramene B 60 % (95 % CI 42 – 76), v porovnaní s ramenom C bez profylaktickej liečby, v ktorom mali všetci pacienti udalosti krvácania. V ramenách s profylaxiou EMI sa preukázalo oproti žiadnej profylaxii štatisticky významné zníženie ročnej miery krvácaní, konkrétne v sledovaných parametroch ABR-AB, ABR-SB, ABR-JB, ABR-TJB, pričom miera zníženia sa pohybovala na úrovni 94 – 98 %. Podrobnosti o výsledkoch sú na obrázku nižšie (Obrázok 4).

V ramene D spomedzi všetkých účastníkov na profylaktickej liečbe EMI (n = 63) v dávke 1,5 mg/kg QW bol výskyt ABR na úrovni 1,6 (95 % CI 1,1 – 2,4) a 56 % pacientov nemalo žiadnu udalosť krvácania.

Intraindividuálne porovnanie (Obrázok 5) 48 pacientov v ramene D, ktorí predtým podstúpili profylaktickú liečbu FVIII v NIS poukazuje na nižšiu mieru ABR na profylaktickej liečbe EMI (1,5; 95 % CI 1,0 – 2,3) ako na profylaktickej liečbe FVIII (4,8; 95 % CI 3,2 – 7,1) u týchto pacientov, čo predstavuje o 68 % zníženie miery krvácania v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51).

NMA preukázala superioritu profylaxie EMI voči epizodickej liečbe FVIII. V základnom scenári NMA bola celková miera liečených krvácaní na profylaktickej liečbe EMI nižšia ako na profylaktickej liečbe FVIII. RR = 0,36 (95 % CI 0,13 – 0,95) EMI 1,5 mg/kg QW voči FVIII a RR = 0,31 (0,11 – 0,84) EMI 3,0 mg Q2W voči FVIII. Pravdepodobnosť, že profylaxia EMI (QW) je lepšia ako profylaxia FVIII predstavovala 97,8 %. Všetky analýzy citlivosti potvrdili nižšiu mieru krvácania pre EMI oproti epizodickej liečbe aj profylaktickej liečbe okrem jedného prípadu, EMI QW v analýze citlivosti so zahrnutím štúdie Valentino 2012 nedosiahol štatisticky významný výsledok v znížení krvácania oproti profylaxii FVIII (RR = 0,40; CI 0,15 – 1,10).

Obrázok 4: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramenách A, B, C

Variable	Group A: Emicizumab Once Weekly (N=36)	Group B: Emicizumab Every 2 Wk (N=35)	Group C: No Prophylaxis (N=18)
Median duration of efficacy period (range) — wk†	29.6 (17.3–49.6)	31.3 (7.3–50.6)	24.0 (14.4–25.0)
Bleeding events treated with factor VIII‡			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.5 (0.9–2.5)	1.3 (0.8–2.3)	38.2 (22.9–63.8)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.04 (0.02–0.08)	0.03 (0.02–0.07)	—
Percent difference vs. control	–96	–97	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.5)	0.0 (0.0–1.9)	40.4 (25.3–56.7)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	56 (38–72)	60 (42–76)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (78–98)	94 (81–99)	6 (<1–27)
All bleeding events, regardless of treatment with factor VIII			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	2.5 (1.6–3.9)	2.6 (1.6–4.3)	47.6 (28.5–79.6)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.05 (0.03–0.10)	0.06 (0.03–0.10)	—
Percent difference vs. control	–95	–94	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.6 (0.0–3.9)	1.6 (0.0–4.0)	46.9 (26.1–73.9)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	50 (33–67)	40 (24–58)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	86 (70–95)	86 (70–95)	6 (<1–27)
Treated events of spontaneous bleeding			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.0 (0.5–1.9)	0.3 (0.1–0.8)	15.6 (7.6–31.9)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.06 (0.03–0.15)	0.02 (0.01–0.06)	—
Percent difference vs. control	–94	–98	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–1.3)	0.0 (0.0–0.0)	10.8 (2.1–25.9)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	67 (49–81)	89 (73–97)	22 (6–48)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	94 (81–99)	100 (90–100)	39 (17–64)
Treated events of joint bleeding			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.1 (0.6–1.9)	0.9 (0.4–1.7)	26.5 (14.7–47.8)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.04 (0.02–0.09)	0.03 (0.02–0.07)	—
Percent difference vs. control	–96	–97	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–1.9)	0.0 (0.0–1.3)	21.3 (14.5–41.3)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	58 (41–74)	74 (57–88)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	94 (81–99)	97 (85–100)	17 (4–41)
Treated events of target-joint bleeding¶			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	0.6 (0.3–1.4)	0.7 (0.3–1.6)	13.0 (5.2–32.3)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.05 (0.02–0.14)	0.05 (0.02–0.15)	—
Percent difference vs. control	–95	–95	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–1.4)	0.0 (0.0–0.0)	12.8 (0.0–39.1)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	69 (52–84)	77 (60–90)	28 (10–54)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	97 (86–100)	97 (85–100)	39 (17–64)

* Participants in groups A, B, and C had received episodic treatment with factor VIII previously. IQR denotes interquartile range.

† The start of the efficacy period for each participant was the first day with available data. The end of the efficacy period in groups A and B was the day of clinical cutoff or treatment discontinuation. The end of the efficacy period in group C was the day before the first dose of emicizumab or the day of discontinuation.

‡ The primary analysis occurred after the last randomly assigned participant and at least 40 participants from group D had completed 24 weeks in the trial or had withdrawn. Three participants who withdrew had a follow-up duration that was shorter than 24 weeks.

§ The annualized bleeding rate was calculated with the use of a negative binomial-regression model.

¶ Target joints were defined as major joints (e.g., hip, elbow, wrist, shoulder, knee, and ankle) in which at least three bleeding events occurred over the 24-week period before trial entry.

| P<0.001 for the comparison with group C.

Zdroj: [31]

Obrazok 5: Výsledky štúdie HAVEN 3 v ramene D porovnané s výsledkami z NIS u tých istých pacientov

Variable	Group D in Current Trial: Emicizumab Prophylaxis (N = 48)	Noninterventional Study: Factor VIII Prophylaxis (N = 48)
Median duration of efficacy period (range) — wk [†]	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI) [‡]	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.32 (0.20–0.51)	—
Percent difference vs. control	–68 [§]	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

* Data are shown for 48 participants in group D who had participated in an earlier noninterventional study of factor VIII prophylaxis. In group D, these participants received emicizumab at a once-weekly dose of 1.5 mg per kilogram.

[†] The efficacy period for the noninterventional study group was defined as the time between the day of handheld-device activation and either the date of study withdrawal or completion, whichever occurred first.

[‡] The annualized bleeding rate was calculated with the use of a negative binomial-regression model.

[§] P<0.001 for the comparison with the noninterventional study.

Zdroj: [31]

Kvalita života (D0012, D0013) [31]

Kvalita života bola meraná prostredníctvom dotazníkov uvedených vyššie. Na základe dotazníka Haem-A-Qol v podskupine fyzického zdravia v 25. týždni bol zistený klinický významný a štatisticky signifikantný rozdiel 15,97 bodov (95 % CI 1,2 – 30,8) v ramene C bez profylaxie oproti ramenu B s profylaxiou EMI 1,5 mg/kg QW. Rozdiel 12,5 bodov (95 % CI –2,0 – 27,0) v ramene C bez profylaxie oproti ramenu A s EMI 3 mg/kg Q2W nebol štatisticky signifikantný. Neskoršie porovnanie nebolo považované za štatisticky signifikantné z dôvodu poradia koncových bodov v štruktúre hierarchického testovania.

Pacienti hodnotili v dotazníku EmiPref aj preferenciu voči terapii EMI s.c. alebo FVIII i.v, 45 zo 46 účastníkov (98 %; 95 % CI 88 – 100) v ramene D preferovalo profylaxiu EMI oproti profylaxii FVIII.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov,

- Závažné nežiadúce účinky,
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5,

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov,

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2,

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu,

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Nežiadúce reakcie na liek (ADR; adverse drug reactions) u pediatrických, dospelých a dospelých pacientov boli skúmané v klinických skúšaní fázy III (HAVEN1, HAVEN 2, HAVEN 3 a HAVEN 4), v ktorých 373 pacientov s HA dostalo aspoň jednu dávku Hemlibry, medián trvania expozície bol 33 týždňov (rozsah 0,1 – 94,3).

V hodnotení bezpečnosti sme vychádzali zo štúdie HAVEN 3 opísanej vyššie v podkapitole 4.2.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (150 pacientov).

V NMA nebola bezpečnosť analyzovaná.

Bezpečnosť profylaxie EMI v porovnaní s profylaxiou FVIII nie je dostupná.

4.3.3. Výsledky bezpečnosti profylaxie EMI v porovnaní bez profylaxie

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [10, 31, 32]

Medzi najčastejšie ADR patrili reakcie na podania injekcie (20 %), bolesť kĺbov (15 %) a bolesť hlavy (14 %). Prípady trombotickej mikroangiopatie sa vyskytli u 3 pacientov (< 1 %), závažné trombotické príhody u 2 (< 1 %). Celkovo traja pacienti (< 1 %) predčasne ukončili liečbu z dôvodu ADR. V súhrnne hodnotených klinických skúšaní bolo celkovo 668 pacientov testovaných na prítomnosť protilátok proti EMI. U 34 pacientov (5,1 %) sa zistila pozitívita protilátok proti EMI. Bezpečnostný profil Hemlibry bol medzi dojčatami, deťmi, dospelými a dospelými celkovo zhodný [10].

Prehľad bezpečnosti zo štúdie HAVEN 3 pre populáciu pacientov ≥ 12 rokov uvádzame v tabuľke (Tabuľka 8), prehľad pre ramená s profylaxiou EMI na obrázku (Obrázok 6). V ramene C bez profylaxie mali pacienti po primárnej analýze možnosť prejsť na profylaxiu EMI. Podrobnú diskusiu k bezpečnosti zo štúdie HAVEN 3 uvádzame nižšie :

- V štúdiu HAVEN 3 sa vyskytlo dokopy 543 nežiadúcich udalostí (AE) u 127 zo 150 pacientov (85 %), ktorí podstúpili profylaxiu EMI. Najčastejší AE predstavoval reakciu na podanie injekcie (25 %), bolesť kĺbov (19 %), nazofaryngitídu (12 %), bolesť hlavy (11 %), infekcie horného dýchacieho traktu (11 %) a chrípku (6 %) (Obrázok 6).
- V ramene bez profylaxie bol výskyt menej častý pre AE (33,3 %) aj AE stupňa ≥ 3 (5,6 %) (Tabuľka 8, Obrázok 6).
- Závažné AE sa vyskytli v ramenách s EMI po prvotnej analýze 14 pacientov, žiadny z týchto AE nebol daný do súvisu s liečbou EMI. Závažné AE predstavovali krvácanie (4 pacienti), poruchy srdca (1), infekciu (3), muskuloskeletárne poruchy (3), uvoľnenie ortopedického zariadenia (1), psychiatrické poruchy (1), traumy (1). U jedného pacienta, ktorému bola zvýšená dávka na 3 mg/kg, sa objavil prípad nefrolitiázy (Obrázok 6).
- Jeden pacient ukončil liečbu z dôvodu nezávažných AE stupňa 1 – 2 (insomnia, alopecia, nočné mory, letargia, pruritus, bolesť hlavy a depresívna nálada), ktoré boli hodnotiteľom považované za majúce súvis s liečbou EMI.
- Počas štúdie nenastalo žiadne úmrtie, trombotická mikroangiopatia ani trombotické príhody.
- Nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII počas profylaxie EMI.

Tabuľka 8: Bezpečnosť v klinickej štúdiu HAVEN 3

Premenná	Rameno A profylaxia EMI 1,5 mg/kg QW	Rameno B profylaxia EMI 3 mg/kg Q2W	Rameno C bez profylaxie	Rameno C profylaxia EMI 3 mg/kg Q2W	Rameno D profylaxia EMI 1,5 mg/kg QW
Výskyt AE počas prvých 24 týždňov					
Počet účastníkov	n = 36	n = 35	n = 18	n = 16	n = 63
Medián dĺžky trvania expozície v týždňoch (rozsah)	30,0 (21,4 – 49,6)	31,3 (24,4 – 50,6)	24,0 (14,4 – 25,0)	7,57 (0,3 – 26,3)	33,7 (18,4 – 49,6)
Aspoň 1 AE (% pacientov)	94,4	85,7	33,3	50,0	87,3
Aspoň 1 AE stupňa ≥ 3 (%)	8,3	11,4	5,6	0	9,3
Reakcia na podanie injekcie (%)	25	20	0	12,5	33,3
Celkový výskyt AE od začiatku do ukončenia štúdie					
Počet účastníkov	n = 36	n = 35	n = 18	n = 17	n = 63
Medián dĺžky trvania expozície v týždňoch (rozsah)	262,3 (14,4 – 288,3)		24,0 (14,4 – 25,0)	262,3 (14,4 – 288,3)	
Závažné AE – počet pacientov (%)	10 (27,8)	8 (22,9)	1 (5,6)	1 (5,8)	16 (25,4)
Ostatné AE – počet pacientov (%)	35 (97,2)	33 (94,3)	5 (27,8)	15 (88,2)	61 (96, 8)
Najčastejšie AE (nie závažné) – počet pacientov (%)					
Reakcia na podanie injekcie	10 (27,8)	8 (22,9)	0	4 (23,5)	24 (38,1)
Nazofaryngitída	9 (25,0)	8 (22,9)	1 (5,6)	3 (17,7)	20 (31,8)
Influenza	7 (19,4)	4 (11,4)	0	2 (11,8)	9 (14,3)
Infekcie horných dýchacích ciest	8 (22,2)	6 (17,1)	1 (5,6)	3 (17,7)	14 (22,2)
Bolesť kĺbov	16 (44,4)	11 (31,4)	1 (5,6)	3 (17,7)	25 (39,7)
Bolesť hlavy	7 (19,4)	7 (20,0)	1 (5,6)	2 (11,8)	14 (22,2)

Zdroj: [32]

Obrázok 6: Bezpečnosť v klinickej štúdií HAVEN 3 v ramenách s profylaxiou EMI

Variable	Group A: Emicizumab Once Weekly (N=36)	Group B: Emicizumab Every 2 Wk (N=35)	Group C: Emicizumab Every 2 Wk (N=16)*	Group D: Emicizumab Once Weekly (N=63)	Total (N=150)
Median duration of exposure period (range) — wk	29.3 (17.3–49.1)	30.1 (6.1–50.1)	7.1 (0.1–26.1)	33.1 (18.0–48.1)	29.0 (0.1–50.1)
No. of adverse events	143	145	19	236	543
Most common adverse events — no. of participants (%)†					
Injection-site reaction‡	9 (25)	7 (20)	2 (12)	20 (32)	38 (25)
Upper respiratory tract infection	4 (11)	4 (11)	0	8 (13)	16 (11)
Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)	0	10 (16)	18 (12)
Arthralgia	7 (19)	6 (17)	1 (6)	14 (22)	28 (19)
Headache	3 (8)	4 (11)	1 (6)	8 (13)	16 (11)
Influenza	1 (3)	3 (9)	0	5 (8)	9 (6)
No. of serious adverse events§	1	3	0	10	14
Adverse event leading to discontinuation of treatment — no. of participants (%)	0	1 (3)¶	0	0	1 (1)

* Data are for the period of emicizumab prophylaxis only. At the clinical cutoff date, one participant was lost to follow-up and another was waiting to start emicizumab therapy.

† Shown are events that occurred in at least 5% of all the participants who received emicizumab prophylaxis.

‡ The injection-site events were of grade 1 or 2.

§ Serious adverse events included a bleeding event (in four participants), cardiac disorder (in one), infection (in three), musculoskeletal disorder (in three), loosening of an orthopedic device (in one), psychiatric disorder (in one), and trauma (in one). An event of nephrolithiasis occurred in one participant after the dose was increased to 3 mg per kilogram per week. None of these events were considered by the investigator to be related to emicizumab treatment.

¶ One participant in group B discontinued treatment because of multiple low-grade adverse events (insomnia [grade 2], alopecia [grade 1], nightmare [grade 2], lethargy [grade 2], pruritus [grade 1], headache [grade 1], and depressed mood [grade 1]) that were considered by the investigator to be related to emicizumab.

Zdroj: [31]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [10]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie. Hemlibra je určená na použitie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie Hemlibry sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ, ak lekár rozhodne, že je to vhodné. Neodporúča sa, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pacienti s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≥ 12 rokov liečení profylaktickou liečbou EMI mali v štúdií HAVEN 3 štatisticky signifikantnú nižšiu ročnú mieru krvácaní v primárnych aj sekundárnych ukazovateľoch oproti pacientom liečených epizodicky faktorom VIII, pričom miera zníženia sa pohybovala na úrovni 94 – 98 %. Pri dávke 1,5 mg/kg EMI QW bola ročná miera liečeného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 0,9 – 2,5), pri dávke 3 mg/kg EMI Q2W na úrovni 1,3 (95 % 0,8 – 2,3), v porovnaní s pacientmi, ktorí profylaxiu nedostávali na úrovni 38,2 (95 % 22,9 – 63,8).

Klinický významný rozdiel v kvalite života bol zistený v prospech dávkovania EMI 3 mg/kg Q2W oproti liečbe bez profylaxie z dotazníku Haem-A-QoL, ostatné výstupy nesplnili podmienku štatistickej alebo klinickej signifikancie.

Konštatujeme, že štandardom liečby pacientov s ťažkou HA je aj na Slovensku profylaktické podávanie FVIII, porovnanie s epizodickým podávaním preto nepovažujeme za relevantné.

Porovnanie profylaktickej liečby EMI s profylaktickou liečbou FVIII bolo vykonané v štúdiu HAVEN 3 na základe historickej kontroly. Intraindividuálna analýza bola vykonaná u pacientov, ktorí boli najskôr liečení FVIII a následne EMI. V tejto analýze mali pacienti výskyt ročného krvácania na úrovni 1,5 (95 % CI 1,0 – 2,3) pri profylaxii EMI oproti 4,8 (3,2 – 7,1) pri profylaxii FVIII, čo predstavuje o 68 % zníženie miery krvácania v prospech EMI (RR 0,32; 95 % CI 0,20 – 0,51). Toto porovnanie nepovažujeme za adekvátne a výsledky z tejto analýzy sú spojené so značnou neistotou, keďže sa porovnávajú dve ramená z rôznych štúdií, vykonané v odlišnom čase aj podmienkach (typ štúdie, adherencia na liečbu).

Nepriame porovnanie naznačilo v základom scenári a väčšine analýz citlivosti štatisticky významné zníženie rizika krvácania pri profylaxii EMI oproti epizodickej liečbe FVIII aj oproti profylaxii FVIII. Zníženie miery krvácania voči profylaxii FVIII QW predstavovalo pri profylaxii EMI 1,5 mg/kg 64 % (RR = 0,36; 95 % CrI 0,13 – 0,95) a pri profylaxii EMI 3 mg/kg Q2W 69 % (RR = 0,31; 0,11 – 0,84). V analýze citlivosti so zahrnutím štúdie Valentino 2012 dosiahol EMI QW štatisticky významný, numericky výhodnejší výsledok v znížení krvácania oproti profylaxii FVIII (RR = 0,40; CrI 0,15 – 1,10). Jednoznačný záver nemohol byť vyvodený vzhľadom na malý počet zahrnutých štúdií, chýbajúce preparáty FVIII a limitovanú prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov s ťažkou HA.

Dôkaz pre populáciu pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov chýba, DR predložil štúdiu HOHOEMI, ktorú sme z dôvodu nízkej internej a externej validity neakceptovali.

Za prínos profylaxie EMI v kvalite života možno považovať menej časté podávanie a subkutánny spôsob aplikácie na rozdiel od častejšieho intravenózneho podávania koncentrátov FVIII.

Bezpečnostný profil lieku Hemlibra je celkovo priaznivý, najčastejšími AE boli reakcie na podania injekcie, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. 24-týždňové obdobie sledovania je dostatočné, počet pacientov v štúdiu bol malý. Bezpečnosť profylaxie EMI v porovnaní s profylaxiou FVIII nie je dostupná. Počas profylaktického podávania EMI nebol zaznamenaný žiadny prípad vzniku inhibítora FVIII. Podávanie EMI môže viesť k vzniku protilátok na EMI.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia HAVEN 3

CADTH konštatoval, že charakteristiky pacientov v troch randomizovaných ramenách (A, B, C) štúdie HAVEN 3 boli vyvážené a všetky ukazovatele miery krvácania boli analyzované s vhodnými štatistickými metódami. Samotný dizajn štúdie mohol ovplyvniť jeho internú validitu, v štúdiu chýbalo zaslepenie, čo môže skresľovať výsledky v prospech EMI. Celkovo ale CADTH hodnotil štúdiu HAVEN 3 ako štúdiu s malým rizikom bias vo väčšine kategórii [41].

Intraindividuálna analýza profylaktickej liečby EMI a profylaktickej liečby FVIII

Podmienky, za ktorých prebehli štúdie HAVEN 3 a NIS nie sú porovnateľné, keďže HAVEN 3 je kontrolovaná štúdia, zatiaľ čo NIS predstavuje nekontrolovanú, observačnú štúdiu. CADTH konštatoval, že toto porovnanie je na úrovni naivného porovnania klinickej účinnosti [41]. Tiež nie je jasné, ako boli pacienti do NIS vybratí, čo predstavuje riziko selekčného bias. Podľa IQWiG nie sú rozdiely v miere krvácania dostatočne veľké na to, aby ich nebolo možné vysvetliť výlučne rôznymi podmienkami štúdií [42].

Klinická štúdia HAVEN 4

Štúdia HAVEN 4 je otvorená, nerandomizovaná, nekontrolovaná, dvojstupňová, jednoramenná štúdia fázy 3. V štúdiu nebola kontrolná skupina a výsledky profylaxie EMI nie sú porovnané s režimom bez profylaxie ani s režimom s profylaxiou FVIII. V klinickej štúdiu HAVEN 4 neboli definované primárne a sekundárne ukazovatele, analýzy všetkých ukazovateľov boli len opisné a nevykonalo sa testovanie hypotéz [41,42]. Z dôvodu nízkej internej validity sme ju nezahrnuli do hodnotenia klinického prínosu EMI.

Klinická štúdia HOHOEMI

DR predložil ako dôkaz účinnosti u pediatrickej populácie s ťažkou HA bez inhibítora nerandomizovanú,

nekontrolovanú, otvorenú štúdiu HOHOEMI, vykonanú v Japonsku. V štúdiu nebola žiadna kontrolná skupina, primárnym ukazovateľom bol výskyt ABR. Miera krvácaní počas profylaxie EMI bola porovnaná intraindividuálne s mierou krvácaní na predchádzajúcej profylaxii FVIII, získanej na základe dokumentovaných krvácaní. Limitáciou štúdie je jej dizajn, chýbajúce zaslepenie, chýbajúca kontrolná skupina a malá vzorka pacientov (n = 13). Podľa CADTH nemôžu byť odvodené závery o účinnosti EMI, pretože chýba testovanie štatistických hypotéz oproti kontrolnej skupine [41]. Túto štúdiu z dôvodu nízkej internej validity nepovažujeme za vhodnú na analýzu prínosu profylaxie EMI voči profylaxii FVIII u pacientov s ťažkou HA bez inhibítora vo veku ≤ 12 rokov.

NMA

Autori NMA sa snažili identifikovať všetky relevantné štúdie podľa definovaného PICO. V analýze nie sú obsiahnuté všetky typy CFC (pdCFC vôbec, z EHL preparátov len jeden). Štúdie zahrnuté v NMA tvoria sieť, sú prepojené prostredníctvom podávania FVIII epizodicky. V NMA neboli dostupné priame a nepriame porovnania pre dvojicu intervencií, keďže sieť nemala uzavreté slučky. Autori posúdili riziko bias na základe dotazníku NICE, pričom vo všetkých RCT štúdiách identifikovali aspoň čiastočné riziko. Ako štúdie s celkovo nízkym rizikom boli vyhodnotené HAVEN 3, LEOPOLD 2 a SPINART. Štúdia len s historickou kontrolnou skupinou (Valentino 2012) bola vyhodnotená podľa dotazníka NIH ako štúdia celkovo s dobrou kvalitou [35 supplementary material]. CADTH kritizoval nezahrnutie ramena D zo štúdie HAVEN 3 (intra-individuálne porovnanie profylaxie EMI s profylaxiou FVIII), pričom v SA3 bola zahrnutá štúdia Valentino 2012 s on-demand a následne profylaktickou liečbou [41].

Ukazovateľ miera liečených krvácaní bol v jednotlivých štúdiách definovaný odlišne, čo môže predstavovať problém. Pre dve štúdie (LEOPOLD 2, Valentino 2012) nebola definícia ukazovateľa jasná, tieto neboli zahrnuté do SA2. Kvalita života ani bezpečnosť neboli v NMA posudzované. Autori analýzy predpokladali, že SHL a EHL FVIII tvoria jednu skupinu, rovnako ako rozdielne preparáty v rámci profylaktickej alebo on demand liečby. Modifikátormi efektu liečby v prípade HA by mohla byť závažnosť ochorenia a prítomnosť inhibítorov, zahrnuté štúdie ale nepredstavujú toto riziko. Všetky analýzy boli vykonané metódou random-effects (okrem SA2). Výsledky pre všetky dvojice intervencií a všetky analýzy sú reportované ako rate ratio (porovnáva mieru liečených krvácaní medzi dvomi liečbami) s intervalmi kredibility. Závery sú vyvážené, limitáciou je zahrnutie rozdielnych preparátov posudzovaných ako rovnaký terapeutický prístup. Vzhľadom na malý počet štúdií a teda chýbajúce intervencie z dostupných preparátov FVIII, výsledky neposkytujú komplexný obraz.

CADTH konštatoval, že vzhľadom na rozdiely v dizajne štúdií, malý počet zahrnutých štúdií, rozdielne časové body sledovaných ukazovateľov, rozdielnu (alebo chýbajúcu) definíciu ukazovateľov a rozdielne intervencie posudzované spoločne (rôzne preparáty FVIII s rôznym dávkovaním vrátane EHL) nie je možné vyvodit z NMA jednoznačné závery [41].

Sponzorom NMA Reyes et al. bol Hoffman – La Roche, pričom autori konflikty záujmov deklarovali. Validita NMA bola zhodnotená podľa ISPOR dotazníka [43], prehľad je uvedený v časti 9.6. v prílohe tohto hodnotenia (Tabuľka 10).

Externá validita

Klinická štúdia HAVEN 3

Všetci pacienti v klinickej štúdiu HAVEN 3 mali ťažkú HA (s aktivitou koagulačného FVIII < 1 %) a boli mužského pohlavia. Štúdia zahŕňala pacientov ≥ 12 rokov, priemerný vek v štúdiu bol 38 rokov. Na Slovensku sú s HA najviac zastúpené skupiny pacientov vo veku 19 – 44 rokov (42 %) a 45 + (41 %) [2]. V dôsledku exklúzyvnych kritérií a zahrnutej populácie pacientov je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať horší efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu (napríklad starší pacienti, pacienti s iným krvácajúcim ochorením okrem HA alebo tromboembolickým ochorením).

Prínos EMI je v štúdiu HAVEN 3 dokázaný len voči režimu bez profylaxie, nie voči profylaktickému podávaniu FVIII. Primárnym cieľom štúdie bolo porovnanie ročnej miery krvácaní pri profylaktickom podávaní EMI s epizodickou liečbou FVIII. Liek Hemlibra má nahradiť doteraz používanú terapiu, ktorou je podľa odporúčaní u pacientov s ťažkou HA profylaktické podávanie FVIII. V dizajne štúdie chýba rameno, v ktorom by boli pacienti liečení profylaktickou liečbou FVIII. Väčšina pacientov (pacienti v ramenách A, B, C) bola pred vstupom do štúdie liečená epizodicky FVIII. Toto je v rozpore s aktuálnymi medzinárodnými odporúčaniami, v ktorých sa pre pacientov s ťažkou HA vysoko odporúča profylaktická liečba v takej dávke, aby predchádzala krvácaniam [7]. Podľa hlásení WFH stúpa aj na Slovensku počet pacientov liečených profylakticky, v roku 2020 bolo takto liečených podľa WHF 96 % pacientov ≤ 18 rokov a 63 % pacientov > 18 rokov, v roku 2021 už 98 % ≤ 18 rokov a 75 % > 18 rokov. Dáta sú bez uvedenia konkrétneho typu a stupňa závažnosti [2, 44]. Podľa CADTH zahrnutie pacientov s nekontrolovaným

krvácáním mohlo neúmerne zväčšiť efekt EMI [41]. Podľa NHS nemôže byť efekt profylaxie EMI u pacientov s predchádzajúcou epizodickou liečbou prenositeľný na pacientov s predchádzajúcou profylaktickou liečbou [45]. Prenositeľnosť výsledkov zo štúdie HAVEN 3 na slovenskú populáciu považujeme za limitovanú.

Intraindividuálna analýza profylaktickej liečby EMI a profylaktickej liečby FVIII

V NIS predstavovala adherencia na predpísanú frekvenciu profylaxie FVIII > 80 % trvania štúdie iba u dvoch tretín pacientov. Adherencia bola odvodená z dávky aspoň 47 IU/kg FVIII na týždeň. Ako konštatoval IQWiG, v prípade rekombinantného oktokogu alfa v dávkovaní 20 – 40 IU/kg každé 2-3 dni je toto dávka na spodnej hranici, aby bola zabezpečená profylaxia pacientov so závažnou HA. Pôvodne mala byť adherencia podmienkou zaradenia do štúdie HAVEN 3, táto podmienka bola ale zrušená [41]. NHS predpokladá, že nedostatočná adherencia na profylaktickú liečbu mohla byť dôsledkom vyššej miery krvácání v NIS [45].

Klinická štúdia HOHOEMI

V štúdií bolo zahrnutých dokopy 13 japonských detí vo veku 0,3 – 10,7 roka. Všetci pacienti okrem jedného boli predtým liečení profylakticky FVIII. Pacienti sa sledovali v dvoch kohortách s dvomi režimami dávkovania profylaxie EMI (3 mg/kg Q2W a 6 mg/kg Q4W). Podľa SPC sú obe možnosti dávkovania odporúčané ako udržiavacia dávka v profylaktickej liečbe.

NMA

Populácia pacientov v NMA zahŕňala v základnom scenári a dvoch analýzách citlivosti pacientov vo veku 12 – 77 rokov, v tretej analýze citlivosti (z ktorej výsledok nebol štatisticky signifikantný) pacientov vo veku 7 – 77 rokov. Konštatujeme, že dôkaz pre populáciu detí chýba. V štúdiách boli zahrnutí pacienti s ťažkou HA bez inhibítora, minimum pacientov malo stredne ťažkú HA s podielom FVIII < 2 %. Za problém považujeme vylúčenie pacientov s predchádzajúcou profylaktickou liečbou (v štúdiách Valentino 2012, LEOPOLD 2, SPINART) alebo zahrnutie len pacientov s predchádzajúcou epizodickou liečbou za posledné obdobie (≥ 24 týždňov v štúdií HAVEN 3 a ≥ 12 mesiacov v štúdií A-LONG). Toto nie je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami ani praxou na Slovensku, keďže dnes väčšina pacientov s ťažkou HA užíva FVIII profylakticky. Prenositeľnosť výsledkov NMA na slovenskú populáciu pacientov je preto limitovaná.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s profylaxiou EMI a komparátorom profylaxiou FVIII, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou hodnotenia je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Bola vykonaná zmena v PICO, do ukazovateľov bolo na základe informácií od odborníkov pridané HJHS (z angl. hemophilia joint health score) – skóre zdravia kĺbov pri hemofílii. V hodnotení klinického prínosu nebol tento parameter zahrnutý, keďže nebol v klinických štúdiách sledovaný.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Vzhľadom k tomu, že sa DR odmietol porovnať so všetkými relevantnými komparátormi v indikácii profylaxie krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII, ako ich definuje zákon 363/2011 Z. z., nákladovú efektívnosť nehodnotíme.

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

N/A

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

N/A

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

N/A

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

N/A

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

N/A

5.2.5. Údaje o kvalite života

N/A

5.2.6. Náklady

N/A

5.2.7. Analýza senzitivity

N/A

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

N/A

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

N/A

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

N/A

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

N/A

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

N/A

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Vzhľadom k tomu, že sa DR odmietol porovnať so všetkými relevantnými komparátormi v indikácii profylaxie krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII, ako ich definuje zákon 363/2011 Z. z., dopad na rozpočet nehodnotíme.

6.2. Základný scenár predložený DR

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

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
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta naznačili prínos profylaxie EMI oproti profylaktickému podávaniu FVIII v znížení miery krvácaní, čo môže mať pozitívny vplyv na zdravie a kvalitu života pacienta. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie EMI. Ako etickú prekážku vnímame dizajn štúdie, pri ktorom pacienti s ťažkou HA dostávali epizodickú liečbu, čo je v rozpore s dnešnými štandardmi a odporúčaniami.

Odborník A uviedol, že liečba pacientov s HA je celoživotná, u pacientov s poškodením pohybového aparátu je často potrebná nákladná ortopedická operačná liečba a rehabilitácia. EMI podľa neho predstavuje progresívnu, inovatívnu a bezpečnú liečbu, ktorá umožňuje účinnú profylaxiu u pacientov s inhibítormi aj bez inhibítorov. Odborníci vidia prínos v znížení krvácaní aj spôsobe aplikácie lieku Hemlibra.

SHZ predpokladá obrovský prínos hodnoteného liečiva pacientov aj pre príbuzných, najmä pre rodičov najmenších detí.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Hemlibra na vzťah lekára a pacienta. Odborníci aj pacienti by hradenie lieku Hemlibra širšej skupine pacientov privítali.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie lieku Hemlibra ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Podľa odborníkov bude vhodnosť pacientov na EMI posudzovať a ich manažment riadiť hemofilické centrum komplexnej starostlivosti.

7.2. Organizačné aspekty

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

EMI je podávaný subkutánne, čo je výhodou oproti CFC podávaných intravenózne. Očakávame, že aplikácia EMI by bola oproti CFC jednoduchšia a menej traumatizujúca, nevyžaduje si zabezpečenie žilového prístupu.

Odborník A vysvetlil, že podľa medzinárodných odporúčaní majú liečbu EMI riadiť hemofilické centrá komplexnej starostlivosti (NHC, EHTC v Banskej Bystrici, HC v Martine). Podľa Odborníka B indikuje, predpisuje a riadi liečbu NHC. To si môže vyžadovať dodatočné návštevy pacientov a/alebo vyššiu záťaž na zdravotníckych pracovníkov v týchto centrách.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liek Hemlibra je podľa indikácie týkajúcej sa tohto hodnotenia určený pacientom s ťažkou HA bez inhibítora. Závažnosť HA a prítomnosť inhibítora možno stanoviť laboratórnymi diagnostickými metódami. Podľa návrhu preskripčného obmedzenia má liek Hemlibra predpisovať hematológ, s čím súhlasili aj odborníci, pričom podľa nich by malo ísť o hematológov z centier komplexnej starostlivosti.

Podľa odborníka A by malo byť podmienkou, aby bol hematológ dostatočne erudovaný a mal skúsenosti s liečbou veľkých krvácaní a operácii u dostatočne veľkého počtu pacientov s hemofíliou, nepretržitý servis, dostupnosť špeciálnych laboratórných testov a možnosť monitorovania liečby, znalosť postupov liečby krvácania pri užívaní EMI. Je potrebný multidisciplinárny tím a spolupráca s NHC.

Odborník B sa vyjadril, že liečba by mala byť predpisovaná pacientom, ktorí majú nekontrolované krvácanie pri aplikovanej liečbe.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

SHZ uviedlo, že všetci pacienti, ktorí sú na Slovensku liečení EMI, sú s liečbou veľmi spokojní. Výhodou je pohodlnejšia aplikácia bez nutnosti injekcií do žily, čo je obrovským prínosom pre malé deti. Injekcie do žily sú potrebné len v prípade akútneho krvácania alebo operácie. Podľa SHZ nie sú známe nevýhody spojené s tým, že by bol liek Hemlibra dostupný na Slovensku, zároveň EMI nemusí byť vhodný pre všetkých pacientov.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník A poukázal na skutočnosť, že EMI je registrovaný, ale nie je na Slovensku kategorizovaný, čo limituje jeho dostupnosť. V iných vyspelých krajinách vrátane ČR je liečba dostupná. Vysvetlil, že CFC sa v SR zabezpečujú ekonomicky efektívnym centrálnym nákupom pre všetkých pacientov s hemofíliou. Podľa Odborníka A teda

absencia kategorizácie bráni ekonomicky výhodnému obstaraniu lieku a tým aj jeho dostupnosti pre širšiu skupinu pacientov, ktorí by liek potrebovali.

Podľa SHZ nie je aktuálne profylaxia EMI dostupná pre všetkých pacientov, ktorí by z nej mohli profitovať. Liečba je hrazená na výnimku pre malú skupinu pacientov s HA, ktorí majú alebo v minulosti mali protilátky proti FVIII (inhibítor FVIII).

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

SHZ uviedlo, že účinná prevencia krvácaní umožňuje väčšie pracovné aktivity a uplatnenie pacienta v živote. EMI má podľa SHZ zlepšovať kvalitu života a pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta. Účinné predchádzanie krvácania umožňuje deťom navštevovať školu bez absencií, lepšie študovať; hemofilikom so zamestnaním lepšie pracovať, bez vynútených zdravotných prestávok.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientom by podľa SHZ mal byť vysvetlený rozdiel účinku EMI oproti FVIII, ktorý v tele stále chýba aj pri liečbe EMI. Dodržiavanie liečby a kontrolné vyšetrenia vyžadujú dobrú spoluprácu pacienta a rodičov s lekármi, v čom SHZ problém nevidí, keďže je to v záujme pacienta.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Hemlibra sa môže podávať vo všetkých vekových skupinách. Dávkovanie sa zvolí podľa preferovaného režimu dávkovacej schémy (určený lekárom a pacientom/opatrovateľom) a podľa hmotnosti pacienta. U pediatrických pacientov ani u starších pacientov ≥ 65 rokov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky nad rámec všeobecných odporúčaní uvedených v SPC. Ženy vo fertilnom veku, ktoré sú liečené Hemlibrou, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Hemlibrou a počas aspoň 6 mesiacov po jej ukončení. Hemlibra sa má používať počas gravidity, iba ak potenciálny prínos pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod, pričom je potrebné vziať do úvahy, že počas gravidity a v popôrodnom období je riziko trombózy zvýšené, a že niektoré komplikácie gravidity sú spájané so zvýšeným rizikom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Je známe, že ľudský IgG je prítomný v ľudskom mlieku, ale štúdie dokazujúce vylúčovanie EMI do materského mlieka sa neuskutočnili. V prípade dojčenia sa má rozhodnúť, po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit liečbu Hemlibrou [10]. SHZ uviedlo, že o významnejšom riziku lieku nevie.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou

odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

7.4.3. Neplnoleté osoby (I0034)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave neplnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednanja za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možnosti právnej ochrany takýchto osôb.

Autori

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár
Autori: Mgr. Nina Královič

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]
Pacientske organizácie: Slovenské hemofilické združenie: [REDACTED]

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

Královič N., Palenčár M.; Liečivo emicizumab (Hemlibra) pri profylaxii krvácania u pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 22B/2022; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov 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 nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3,0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] UpToDate; Hoots, WK, Shapiro, AD: Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate 2022. Dostupné 30.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia>
- [2] WFH. Report on the Annual Global Survey 2021. WFH 2022. Dostupné 6.12.2022 z: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>
- [3] UpToDate; Hoots, WK, Shapiro, AD, Heiman, M: Genetics of hemophilia A and B. UpToDate 2022. Dostupné 30.11.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-hemophilia-a-and-b>
- [4] World Federation of Hemophilia, 2022. Dostupné 1.12.2022 z: <https://elearning.wfh.org/elearning-centres/hemophilia/>
- [5] Oldenburg J, Tran H, Peyvandi F, Núñez R, Trask P, Chebon S, Mahlangu JN, Lehle M, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors-A non-interventional study. Haemophilia. 2021 May;27(3):398-407. doi: 10.1111/hae.14270. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576546.
- [6] UpToDate; M, A: Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. UpToDate 2022. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-a-suspected-bleeding-disorder>
- [7] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.
- [8] UpToDate; Hoots, WK, Shapiro, MD: Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate 2022. Dostupné 2.12.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis>
- [9] MZ SR. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofiliou a inými vrodenými koagulopatiami. Dostupné 2.12.2022 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2009/vestnik2009_22_24.pdf
- [10] EMA. SPC lieku Hemlibra (emicizumab). Dostupné 1.12.2022 z: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/hemlibra-epar-medicine-overview_sk.pdf
- [11] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Hemlibra a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 26295, 26296, 26297 – typ A1N – Hemlibra (emicizumab). Dostupné 1.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26295> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [12] EMA. Prehľad o lieku Hemlibra. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
- [13] EMA. EU/3/13/1221: Orphan designation for the treatment of haemophilia A. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1221>
- [14] NCZI. Humánne lieky hraené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ŠÚKL kódu lieku, diagnózy a pohlavia poistenca. 2021. Dostupné 5.12.2022 z: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2021_SUKL.xlsx
- [15] SÚKL. Správní řízení, spisová značka: sukls128643/2019. Dostupné 29.7.2022 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>
- [16] IQWiG. [A19-26] Emicizumab (haemophilia A) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2019. Dostupné 2.12.2022 z: https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [17] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o námietkach. ID námietky N 681. Dostupné 2.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/ObjectionRequestAttachment/1711>
- [18] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. ID konania 14076 – typ A1N – Hemlibra (emicizumab). Dostupné 2.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14076>

- [19] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o námietkach. ID konania 20660 – typ A1P – Hemlibra (emicizumab). Dostupné 2.12.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20660>
- [20] NHS England. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages). Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>
- [21] NHS England. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>
- [22] NHS England. News: Life-changing drug to stop deadly bleeding available on the NHS. 2019. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/2019/08/life-changing-drug-to-stop-deadly-bleeding-available-on-the-nhs/>
- [23] NICE. Emicizumab for preventing bleeding episodes in people with mild or moderate haemophilia A [ID5098]. Dostupné 1.12.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>
- [24] SÚKL. Databáze léků: Hemlibra Ceny a úhrady. Dostupné 2.12.2022 z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222795&tab=prices>
- [25] Study Protocol HAVEN 3. Dostupné 7.12.2022 z: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/37/NCT02847637/Prot_002.pdf
- [26] Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*. 2015 Sep;21(5):578-84. doi: 10.1111/hae.12642. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25828456.
- [27] Haemo-QoL Study Group. Background. Dostupné 7.12.2022 z: <https://haemoqol.de/>
- [28] ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3). Dostupné 7.12.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847637>
- [29] Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019 Jun;6(6):e295-e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31003963.
- [30] Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, Suzuki T, Taki M. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019 Nov;25(6):979-987. doi: 10.1111/hae.13848. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515851; PMCID: PMC6900083.
- [31] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):811-822. doi: 10.1056/NEJMoa1803550. PMID: 30157389.
- [32] ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3). Dostupné 8.12.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02847637>
- [33] ClinicalTrials.gov. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment. Dostupné 7.12.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02476942>
- [34] Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, Lehle M, Chebon S, Selak Bienz N, Asikanius E, Mahlangu J. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):213-220. doi: 10.1111/hae.13655. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724422.
- [35] Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, Zortel M, Paz-Priel I, Asikanius E, Hampton R, Mahajan A, Schmidt E, Edwards SC. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin*. 2019 Dec;35(12):2079-2087. doi: 10.1080/03007995.2019.1649378. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31355677.
- [36] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe

hemophilia A. Blood. 2014 Jan 16;123(3):317-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-529974. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24227821; PMCID: PMC3894491.

[37] Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost. 2015 Mar;13(3):360-9. doi: 10.1111/jth.12828. PMID: 25546368; PMCID: PMC4671268.

[38] Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Uscatescu V, Pierdominici M, Engelen S, Pocoski J, Walker D, Hong W. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017 Nov;15(11):2115-2124. doi: 10.1111/jth.13811. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28836341.

[39] Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost. 2012 Mar;10(3):359-67. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x. PMID: 22212248; PMCID: PMC3488301.

[40] ClinicalTrials.gov. Vyhľadavanie štúdií podľa NCT dňa 26.1.2023: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

[41] CADTH. CADTH Final REVIEW Reimbursement Recommendation: Emicizumab (Hemlibra). ST0651-000. 12/2020. Dostupné 12.12.2022 z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf a <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/st0651-hemlibra-clinical-review-report.pdf>

[42] IQWiG. [A19-26] Emicizumab (Hämophilie A) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 06/2019. Dostupné 12.12.2022 z: https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf

[43] Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: Value Health. 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.

[44] WFH. Report on the Annual Global Survey 2020. WFH 2021. Dostupné 2.12.2022 z: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>

[45] NHS. Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages) 08/2019. Dostupné 12.12.2022 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf> a <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Evidence-Review.pdf>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Indikácia A: Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s hemofíliou A s inhibítorom faktora VIII.

Indikácia B: Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodenný nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.

<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 je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikładajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	██████████
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):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	<p>1. Hemofília A je vrodenné krvácavé ochorenie, podmienené poruchou génu pre tvorbu koagulačného faktora VIII (FVIII), ktorého normálna hodnota v krvi je</p>

<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<p>70-140%. Podľa stupňa deficitu FVIII rozlišujeme ťažký (FVIII <1%), stredne ťažký (FVIII 1-5%) a ľahký (FVIII >5%) stupeň hemofílie. Klinicky najzávažnejší je ťažký stupeň hemofílie, ktorý sa prejaví už po narodení a najneskôr do 1-2. roka života spontánnym krvácaním, alebo po minimálnej traume. Zvyčajne po 1. roku života sa objavujú krvácania do kĺbov, ktoré sa môžu vyskytnúť až 30-40x do roka, ich výsledkom je ťažké degeneratívne poškodenie pohybového aparátu s obmedzením pohyblivosti a invalidizáciou pacienta v mladom veku. Krvácanie môže postihnúť ktorýkoľvek orgán a môže byť život-ohrozujuce, zvlášť obávaným u najmenších a malých detí je krvácanie do mozgu.</p> <p>Závažné krvácania sa však vyskytujú aj u jedincov s hladinou FVIII 1-3%. Hladina FVIII nad 10% chráni pacienta pred krvácaním spontánnym alebo po malej traume, nie však pred krvácaním po väčšom poranení alebo pri operáciách.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Liečba hemofílie spočíva v dodaní chýbajúceho FVIII do tela pacienta vo forme injekcií do žily, ktorým sa dosiahne normalizácia krvnej zrážanlivosti. Životnosť dodaného FVIII v krvi je však veľmi krátka, biologický počas (T1/2) FVIII je len 12 h, liečba musí byť opakovaná. Veľkým pokrokom bolo zavedenie tzv. domácej liečby s rýchlou aplikáciou lieku hneď na začiatku krvácania (u nás od r. 1992) <p>Spôsoby liečby hemofílie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Epizodická liečba- t.j. podávanie FVIII pri krvácaní, ktorá zastaví krvácanie a zabezpečí vstrebanie krvného výronu. Táto liečba dokáže zachrániť život pacienta, ale nezabráni trvalým následkom krvácania (poškodeniu kĺbov, a zásadne nezlepší kvalitu života pacientov, ktorí trpia často bolesťou, majú časté absencie v škole a v práci a obmedzené pracovné a spoločenské uplatnenie). b) Profylaxia, je dnes zlatým štandardom liečby. Ide o preventívne podávanie FVIII do žily čo najskôr (už pred 1. rokom života a pred prvým kĺbnym krvácaním) s udrжанím hladiny FVIII nad 1%, čo môže znížiť výskyt spontánnych krvácaní do kĺbov. Aby však bola liečba efektívna, potrebné sú veľmi časté injekcie do žily v intervaloch 2-3 dni, čo predstavuje obrovský problém u najmenších detí a jedincov so zlým žilovým prístupom. <ol style="list-style-type: none"> 3. Mierou účinnosti profylaxie sú ukazovatele ako výskyt krvácaní /rok (ABR= Annual Bleeding Rate), stav poškodenia kĺbov (stanovenie pomocou hemoflického skóre poškodenia kĺbov HJHS a pomocou vyšetrenia MRI a USG). Ukázalo sa, že profylaxia s pdFVIII a rFVIII so štandardným biologickým polčasom (SHL= standard half life) nezabráni poškodeniu kĺbov. Preto boli vyvinuté produkty rFVIII s predĺženým polčasom (EHL= extended half life), ktoré umožňujú predĺžiť intervaly injekcií na 3-4 dni a riadenie liečby podľa farmakokinetiky FVIII (individuálneho T1/2). Cieľom liečby s EHL FVIII je nielen zníženie frekvencie spontánnych a kĺbných krvácaní, ale dosiahnutie „nulového ABR“. Mierou tejto liečby je okrem ABR aj zachovanie normálneho stavu kĺbov (MRI a USG) a zlepšenie kvality života pacientov a ich rodín, normálne začlenenie do života bez bolestí a utrpenia, bez absencií v škole a v práci. Podiel EHL FVIII v liečbe hemofílie je dnes v rozvinutých štátoch EU 48% (Švédsko) - 100% (Írsko). V ČR je zastúpenie EHL 59%, v SR v r. 2023 dosiahneme u pacientov s ťažkou hemofíliou podiel EHL len 25% (liečba limitovaná ZP pre ekonomickú náročnosť). U niektorých pacientov však na dosiahnutie efektu treba aj EHL FVIII podávať v 2 dňových intervaloch, čo znamená viac ako 182 vnútrožilových injekcií ročne! (to je neakceptovateľné pre malé deti), alebo sú potrebné enormné dávky FVIII na udržanie bezpečnej minimálnej hladiny FVIII 3-5%^{1,10}. <p>Komplikácie liečby hemofílie:</p>
---	---

Prenos vírusových infekcií (hepatitída B a C, HIV) koncentrátmi FVIII vyrábanými z ľudskej plazmy (pdFVIII) predstavoval v minulosti najväčšie riziko. Dnes používame len pdFVIII špeciálne zabezpečené proti prenosu vírusov. V záujme bezpečnej liečby sa urýchlil aj vývoj a zavedenie liečby faktorom VIII vyrobeným rekombinantnou technikou (rFVIII). rFVIII má v liečbe hemofílie vo vyspelých krajinách podiel až 90-100%, u nás v r. 2023 dosiahneme 70%-ný podiel.

Vytvorenie protilátok proti podávanému FVIII (inhibítory FVIII) je dnes najobávanejšou komplikáciou, vzniknú až u 20-30% pacientov s ťažkým stupňom hemofílie. Inhibítory vedie k neúčinnosti liečby s FVIII a nemožnosti profylaxie. Alternatívne lieky (rekombinantný FVIIa - rFVIIa) a aktivovaný protrombínový komplex - aPCC dokážu zastaviť krvácanie, ale nie sú efektívne prevenciou krvácania (profylaxia). Na eradikáciu inhibítora sa používa indukcia imunologickej tolerance (ITI).

Najnovší pokrok v súčasnosti predstavuje emicizumab, liek imitujúci účinok FVIII pri zrážaní krvi, (tzv. nefaktorový liek, bišpecifická protilátka, ktorá sa viaže na faktor IXa a faktor X). Tento liek bol vyvinutý pôvodne pre pacientov s inhibítormi FVIII, keďže u nich nebola možná účinná profylaxia. V r. 2017 schválila **EMA** liek pre profylaxiu **u pacientov s inhibítormi** a po úspešných klinických skúškach v r. 2018 aj pre účinnú profylaxiu krvácaní **u pacientov bez inhibítorov**. Tento inovatívny liek udrží zrážanlivosť krvi ekvivalentnú hladine FVIII okolo 10%, ktorá je bezpečná z hľadiska ochrany pred krvácaním, dokonca aj po malej traume.

Výhody lieku emicizumab:

1) podkožná aplikácia 1x za 1-2 týždne,

2) nie sú potrebné injekcie do žily, profylaxia je možná aj u najmenších detí so zlým žilovým prístupom,

3) **vysoká účinnosť** potvrdená v štúdiách u pacientov s inhibítormi (HAVEN1² a HAVEN2³), aj bez inhibítorov HAVEN3 a HAVEN4^{4,5}. Poolované dáta zo všetkých 4 štúdií potvrdili ABR liečených spontánnymi krvácami 2,6 /rok, ABR liečených krvácami do kĺbov len 0,9/rok, až 91.8% liečených pacientov malo „O“ liečených spontánnymi krvácami a 99.4% pacientov malo ≤3 liečené spontánne krvácania počas sledovaného obdobia 23 týždňov⁵. Prvé skúsenosti s emicizumabom v Národnom hemofilickom centre, ktorý používame od r. 2019 u limitovaného počtu pacientov s inhibítormi sme publikovali⁷⁻⁹.

4) nízke riziko nežiaducich účinkov.

Emicizumab znamená radikálnu zmenu liečby pacientov s hemofíliou a inhibítormi a má jednoznačný klinický prínos pre pacientov bez inhibítorov.

Referencie:

1. Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T, et al. Naše skúsenosti s farmakokineticky riadenou profylaxiou faktormi VIII a IX s predĺženým biologickým polčasom. Abstrakty XIII.

Hemofilické dni s medzinárodnou účasťou 28.-29.4.2022, Bratislava, ISBN 978-80-99990-06-8, str.22-24

2. Oldenburg J et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818.

3. Young G et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134(24):2127-2138.

4. Mahlangu J et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379:811-822

5. Callaghan MU et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137(16):2231-2242.

6. Mc Cary I et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia 2020; 26,4: 631-636. – deti

7. Prigancová T, Bátorová A, Jankovičová D, Kyselová A. Prvé skúsenosti s emicizumabom na Slovensku. Lek Obz 2019;68 (S2):45.

8. Bátorová A. Rôzne typy inhibítorov FVIII a odlišné výsledky indukcie imunitolerance pri rovnakom genetickom variante u troch pacientov s hemofíliou z jednej rodiny. In: Rohoň

	<p>P, a kol. Hematologie a hematoonkologie v kazuistikách Maxdorf, Praha, 2020, 253 s. 216-221. ISBN 978-80-7345-681-8</p> <p>9. Bátorová A, Prigancová T, Jankovičová D, Kyselová A. Inhibitory FVIII. Výsledky imunotolerančnej indukcie v Národnom hemofilickom centre a nové možnosti a prvé skúsenosti s liečbou bišpecifickou protilátkou (emicizumab) u pacientov s inhibítormi na Slovensku. Transfuzie a Hematologie Dnes 2021; 27(1): 63-71.</p> <p>10. Klamroth R et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2021;137(13):1818-1827.</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, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. V SR v Národnom registri evidujeme celkom 564 pacientov s hemofiiliou A. Evidencia hemofílie v Národnom registri (Január 2023)</p> <table border="1" data-bbox="679 589 1023 748"> <thead> <tr> <th>Hemofília A</th> <th>Počet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ťažký</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Stredne ťažký</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Lahký</td> <td>221</td> </tr> <tr> <td>Spolu</td> <td>564</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pravidelnú liečbu a profylaxiu dostávajú všetci pacienti s ťažkým stupňom hemofílie a malá časť časť, cca 15 pacientov so stredne ťažkou hemofiiliou (s hladinou FVIII do 2%) . Ostatní pacienti potrebujú len epizodickú liečbu a liečbu v prípade operácie.</p> <p>Pre profylaxiu emicizumabom predstavujú cieľovú skupinu pacienti s inhibítorm (na Slovensku aktuálne 7 pacientov), pacienti po ITI s nedostatočne účinnou štandardnou profylaxiou ako aj vhodní pacienti bez inhibítora s ťažkým, prípadne stredným stupňom hemofílie (najmenšie deti , deti a dospelí so zlým žilovým prístupom, adolescenti a dospelí s nedostatočne účinnou farmakokineticky riadenou profylaxiou s SHL alebo EHL FVIII), pacienti, ktorí prekonalí životohrožujúce krvácanie a vyžadujú dlhodobú účinnú profylaxiu).</p> <p>Predpoklad - spočiatku cca 40 pacientov by umožnilo ekonomicky efektívne zabezpečenie liečby.</p> <p>Referencie:</p> <p>1. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):219- 222.</p> <p>2. Bátorová A. 25 rokov v komplexnej starostlivosti a liečbe hemofílie. Transfuzie Hematol dnes 2019; 25, 1: 50-55</p> <p>2. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. Semin Thromb Hemost 2016;42(5):550-562.</p> <p>3. Prigancová T, Bátorová A, Jankovičová D, Kyselová A. Prvé skúsenosti s emicizumabom na Slovensku. Lek Obz 2019;68 (S2):45.</p>	Hemofília A	Počet	Ťažký	250	Stredne ťažký	93	Lahký	221	Spolu	564
Hemofília A	Počet										
Ťažký	250										
Stredne ťažký	93										
Lahký	221										
Spolu	564										
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nepredpokladáme indikácie nad rámec SPC, v SPC je uvedená profylaxia krvácania u pacientov s hemofiiliou s a bez inhibítora FVIII.</p>										
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p>	<p>1. Diagnostika a liečba hemofílie na Slovensku je centralizovaná . Základnú diagnostiku a liečbu poskytujú špecialisti v 40 Hematologickotransfuziologických oddeleniach (HTO), vysoko špecializovanú liečbu a komplexnú starostlivosť zabezpečujú hemofilické centrá v Univerzitných nemocniciach v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach a Národné hemofilické centrum KHaT Univerzitetnej nemocnice v Bratislave (NHC), ktoré už 50 rokov vedie Národný register hemofílie na Slovensku,</p>										

<p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>poskytuje komplexnú starostlivosť a rieši najkomplikovanejšie prípady hemofílie, vrátane liečby inhibítorov FVIII . Centrum má štatút MZ-SR Expertízneho pracoviska pre liečbu hemofílie na Slovensku , je akreditovaným Európskym hemofilickým centrom komplexnej starostlivosti (EHCCC) a členom ERN (European Reference Network). Centrum v Banskej Bystrici je akreditovaným Európskym hemofilickým liečebným centrom (EHTC).</p> <p>Úlohou NHC je aj podpora a zavádzanie progresívnych a inovatívnych spôsobov liečby hemofílie a ich implementácia do praxe na celom Slovensku.</p> <p>2. Úroveň liečby hemofílie vo svete sa posudzuje podľa množstva FVIII, ktoré je k dispozícii na liečbu pacientov. Z kvantitatívneho hľadiska sme v r. 2021 v SR dosiahli zabezpečenie FVIII 8,9 medzinárodných jednotiek (IU) na jedného obyvateľa /rok , čo je úroveň porovnateľná s rozvinutými krajinami EU, Kanadou a USA. Zaostávame však v používaní najbezpečnejšieho rFVIII (u nás v r. 2023 len 70%, v krajinách EU 90-100 %) a EHL rFVIII (u nás len 25%, v rozvinutých krajinách EU 56-100%)¹ .</p> <p>3. Do roku 2025 je cieľom :</p> <p>1) dosiahnuť aj v SR 90%-ný podiel rFVIII a 60%-né zastúpenie EHL rFVIII .</p> <p>2) zvýšiť počet pacientov liečených emicizumabom (zaistiť jeho dostupnosť pre pacientov s inhibítormi a pre vhodných pacientov bez inhibítorov: malé deti, pacienti so zlými žilami, pacienti s nedostatočnou účinnosťou profylaxie s SHL alebo s EHL koncentrátmi FVIII) ,</p> <p>Pre zavádzanie emicizumabu do profylaxie je jediným možným komparátorom farmakokineticky riadená profylaxia s EHL rFVIII a kritériom redukcia počtu krvácaní za rok a percento pacientov s nulovým výskytom krvácania.</p> <p>Klamroth a spol (2021) v štúdií s vysokými cieľovými minimálnymi hladinami FVIII (8-12%) pozorovali, že len 61% pacientov malo nulový ABR, pričom medián spotreby EHL rFVIII bol 7.478 IU /kg/rok , čo u pacienta s hmotnosťou 70kg predstavuje až 523 460 IU/kg/rok.</p> <p>4. Centrá hodnotia úspešnosť liečby a profylaxie na základe klinického stavu pohybového aparátu (skóre HJHS) a poškodenia iných orgánov následkom krvácania, objektívnych vyšetrení (MRI, USG, RTG) a pomocou hodnotenia kvality života pacientov s hemofíliou (dotazníky kvality života).</p> <p>5. Pre liečbu hemofílie existujú národné štandardné princípy liečby hemofílie ^{3,4}, riadime sa najnovšími svetovými ⁵ a európskymi odporúčaniami ⁶⁻⁷ , na tvorbe ktorých participovali aj pracovníci NHC .</p> <p>6. Zaužívaná následná liečba: 1) Pacienti s hemofíliou sú celoživotne ohrození krvácaním a prioritou liečby je celoživotná profylaxia/ prevencia krvácaní a trvalých následkov choroby. U pacientov s poškodením pohybového aparátu je často potrebná nákladná ortopedická operačná liečba a rehabilitácia. 2) Ak sa vyskytne komplikácia- inhibítor FVIII, je potrebná imunotolerančná liečba (ITI) na jeho eradikáciu. Úspešnosť ITI je 60-85%, u 15-40% pacientov inhibítor pretrváva. Dnes je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s inhibítorom práve emicizumab ako jediný účinný liek na prevenciu krvácaní počas ITI a u pacientov s perzistujúcim inhibítorom. Liek musí byť dostupný pre všetkých pacientov. NHC zaviedlo postup, vďaka ktorému je incidencia inhibítorov na Slovensku nízka a nedosahuje viac ako 30%-ný výskyt udávaný v literatúre⁸⁻⁹ .</p> <p>Evidencia hemofílie v Národnom registri hemofílie (zdroj: NHC, január 2023)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stupeň hemofílie</th> <th>Počet</th> <th>Počet pacientov, ktorí dostávajú liečbu</th> <th>Počet pacientov s inhibítorom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Stupeň hemofílie	Počet	Počet pacientov, ktorí dostávajú liečbu	Počet pacientov s inhibítorom				
Stupeň hemofílie	Počet	Počet pacientov, ktorí dostávajú liečbu	Počet pacientov s inhibítorom						

Ťažký	250	242 (97%)	7 (3%)
Stredne ťažký	93	59 (63%)	0
Ľahký	221	61 (28%)	0
Spolu	564	362 (64%)	7 (1,2%)

Z celkového počtu pacientov evidovaných v SR je ročne liečených koncentrátmi FVIII priemerne 64% pacientov. **Pravidelnú liečbu alebo profylaxiu s FVIII dostáva 249 pacientov s ťažkým a stredne ťažkým stupňom hemofílie, z nich 66 detí do 18 rokov a 182 dospelých. Profylaxiu dostáva 186 (75%) pacientov, z nich až 60/66 (91%) detí a 123 (68%) dospelých. V r. 2023 dosiahne podiel rFVIII 70% (EHL rFVIII zatiaľ len 25%).**

Najnovší WFH Survey liečby hemofílie z r. 2021 **demonštruje rýchlo sa šíriace používanie emicizumabu v rozvinutých krajinách sveta, aktuálne 5-15% hemofilikov** (Francúzsko 422 pacientov, Holandsko 209, Spojené kráľovstvo 941, Austrália 352, Kanada 133 pacientov), **s prevahou pacientov bez inhibítorov (60-90%)**. Aj v Českej republike je už liečba emicizumabom dostupná (15 pacientov s inhibítormi a až 24 pacientov bez inhibítora).

Na Slovensku dostáva emicizumab zatiaľ 10 pacientov (1,8%) - 5 pacientov s , a 5 bez inhibítora, povolenie na základe výnimky.

Referencie:

1. WFH Annual Survey of hemophilia 2021. Dostupné na www.wfh.org
2. Klamroth R et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2021;137(13):1818-1827.
3. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofílie a iných vrodených koagulopatií na Slovensku. *Lekársky obzor* 2008; č. 7-8, s.330-340
4. Odborné usmernenie MZ SR na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofiliou a inými vrodenými koagulopatiami. *Vestník MZ-SR* z dňa 29.5.2009, Roč. 57, Čiastka 22-24:158-161
5. Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26,S6: 1-158
6. Peyvandi F et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and 6 non-replacement therapies. *Haematologica* 2020; 105(8):2038-2043.
7. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):219- 222.
8. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(5):550-562.
9. Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T, Kyselová A. Aktualizácia incidencie inhibítorov vo svete a v Slovenskej republike Abstrakty. XIII.Hemofilické dni s medzinárodnou účasťou 28.-29.4.2022, Bratislava, ISBN 978-80-99990-06-8, str.11-13

B0004

Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?

Vhodnosť liečby emicizumabomv individuálne posúdi hemofilické centrum komplexnej starostlivosti , ktoré vzhľadom na špecifiká monitorovania a manažmentu prípadného krvácania alebo operácií pri užívaní emicizumabu riadi liečbu emicizumabom¹. Liečbu emicizumabom a jej manažment podľa medzinárodných odporúčení riadia centrá komplexnej starostlivosti (NHC- EHCCC, EHTC v Banskej Bystrici a hemofilické centrum v Martine.

Referencie:

1. Hermans C et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):219- 222.

Etické a organizačné aspekty

H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, emicizumab je EMA registrovaný liek, ale nie je v SR kategorizovaný, čo limituje jeho dostupnosť. Koncentráty FVIII sa v SR zabezpečujú ekonomicky efektívnym centrálnym nákupom pre všetkých pacientov s hemofíliou . Absencia kategorizácie emicizumabu bráni ekonomicky výhodnému obstaraniu lieku a tým aj jeho dostupnosti pre širšiu skupinu chorých, ktorí by liek potrebovali.
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?	Nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hemofilické centrá komplexnej starostlivosti – NHC KHaT LFUK UNB (EHCCC) Bratislava, EHTC Kliniky hematológie v Roosveltovej nemocnici v Banskej Bystrici a KHaT JLF UK UNM v Martine. Podmienka: Dostatočná erudícia špecialistu hematológa v liečbe hemofílie, skúsenosti s liečbou veľkých krvácaní a operácií u dostatočne veľkého počtu pacientov s hemofíliou ,nonstop servis 24h/7 dní, dostupnosť špeciálnych laboratórnych testov a možnosť monitorovania liečby emicizumabom, znalosť postupov liečby krvácania pri užívaní emicizumabu, multidisciplinárny tím, spolupráca s NHC.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • Zlatým štandardom liečby hemofílie je profylaxia na zabránenie spontánnych a kĺbnych krvácaní, s cieľom dosiahnuť nulový výskyt krvácaní • Farmakokineticky riadená profylaxia s koncentrátmi EHL FVIII nedokáže splniť cieľ nulového výskytu krvácaní u všetkých pacientov • Emicizumab predstavuje progresívnu, inovatívnu a bezpečnú liečbu, ktorá umožňuje účinnú profylaxiu u pacientov s inhibítormi aj bez inhibítorov • Až 90% pacientov s profylaxiou emicizumabom má nulový výskyt spontánnych a liečených kĺbnych krvácaní oproti 60% pacientov liečených vysokými dávkami EHL FVIII. • Profylaxia emicizumabom zabezpečí maximálny stupeň ochrany pred vývojom hemofilickej artropatie a význame zlepši kvalitu života pacientov s hemofíliou a ich rodín a umožní ich plné profesionálne a spoločenské uplatnenie. 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Indikácia B: Liečivo emicizumab (Hemlibra) na liečbu pri profylaxii krvácania pacientov vo všetkých vekových skupinách s ťažkou hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) bez inhibítora faktora VIII.

<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 je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</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 a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Klinika hematológie a onkohematológie, UNLP Košice
Pracovná pozícia	lekár
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):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. počet spontánnych krvácaní, stav kĺbového aparátu 2. nulové ročné spontánne krvácanie 3. áno
A0023	
1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. 20 2. efektívne pre pacientov s inhibítormi proti faktoru VIII, ale rovnako efektívne aj pre pacientov bez inhibítora
A0001	
Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nie je používané mimo indikačného spektra

<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacient je často diagnostikovaný ešte prenatálne vďaka prenatálnej genetickej diagnostike, nakoľko je ochorenie podmienené geneticky. Ďalšia časť pacientov v rannom detskom veku pri prvých prejavoch krvácania 2. koagulačné faktory plazmatické, rekombinantné, faktory s predĺženým polčasom účinku v prípade inhibítora: Feiba, Novoseven, imunitolerančná liečba 3. áno 4. zaužívaná liečba je liečba koagulačnými faktormi, v prípade krvácania operácie úprava dávky podľa aktuálnych hladín faktora VIII liečba faktormi s predĺženým účinkom
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>NHC indikuje, predpisuje a riadi liečbu</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>neviem</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>nie</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematológ z centra (Univerzitné, fakultné nemocnice) U pacientov, ktorí majú nekontrolované krvácanie pri aplikovanej liečbe</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • •
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liek má prínos pre pacientov s vrodeným ochorením Hemofíliou A s inhibítormi aj bez inhibítora • efekt pre pacientov, ktorí napriek aplikovanej štandardnej liečbe majú časté krvácania • pre pacientov s nedostatočným žilovým prístupom 	
<p>Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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, ktoré zvyčajne nie sú dostupné z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite 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 aj v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

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

O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Slovenské hemofilické združenie
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	<p>Slovenské hemofilické združenie (SHZ) je dobrovoľným občianskym združením, ktoré združuje osoby s vrodenou krvávacou chorobou (ďalej VKCH), rodičov detí s VKCH, rodinných príslušníkov osôb s VKCH, ich priaznivcov, priateľov a pracovníkov na úseku starostlivosti o osoby s VKCH bez rozdielu národnosti, politickej príslušnosti a vierovyznania.</p> <p>Poslaním SHZ je hlavne hájiť záujmy a potreby občanov s VKCH na úseku zdravotnom, sociálnom, spoločenskom a pracovnom predovšetkým tým, že:</p> <ol style="list-style-type: none"> presadzuje zlepšenie liečebnej, rehabilitačnej, kúpeľnej starostlivosti a sociálneho zabezpečenia pacientov, dbá v rámci svojich možností, aby liečba osôb s VKCH bola bezpečná, kvalitná a v dostatočnom množstve, spostredkováva prísun informácií o aktuálnych problémoch pacientov s VKCH, v spolupráci s odborníkmi zaisťuje zdravotnícku osvetu, spolupracuje s organizáciami podobného zamerania v rámci Slovenskej republiky a aj v zahraničí a podľa potreby sa zapája do ich štruktúr, vykonáva sociálnu prevenciu, vybrané činnosti sociálnoprávnej ochrany a poskytuje sociálne

	<p>poradenstvo (základné a špecializované) občanom bez úhrad,</p> <p>g) vykonáva sociálnu rehabilitáciu a poskytuje sociálne služby, sociálnu starostlivosť, sociálno-rehabilitačné služby a ďalšie služby pre občanov so zdravotným postihnutím na riešenie nepriaznivej sociálnej situácie z dôvodu ťažkého zdravotného postihnutia alebo nepriaznivého zdravotného stavu v zmysle platných právnych predpisov,</p> <p>h) vykonáva programy sociálnej rehabilitácie a rekondície,</p> <p>i) organizuje rekondičné, rehabilitačné a integračné pobyty pre občanov so zdravotným postihnutím v VKCH,</p> <p>j) organizuje vzdelávacie aktivity a odovzdáva praktické skúsenosti v oblasti problematiky ťažkého zdravotného postihnutia a VKCH,</p> <p>k) iniciuje zriaďovanie chránených pracovísk, chránených dielní, chráneného bývania, zariadení podporovaného bývania, denných stacionárov, rehabilitačných stredísk a podobných sociálnych zariadení a služieb pre občanov so zdravotným postihnutím. S týmto zameraním zriaďuje aj vlastné zariadenia,</p> <p>l) spolupracuje so štátnymi a samosprávnymi orgánmi, inštitúciami a inými organizáciami v Slovenskej republike a v zahraničí,</p> <p>m) vyvíja ďalšiu činnosť v záujme členov,</p> <p>n) vydáva pre členov informačného spravodajcu,</p> <p>o) propaguje darcovstvo krvi.</p>
<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Na základe osobnej komunikácie s pacientmi – členmi Slovenského hemofilického združenia</p>
<p>Život s ochorením</p>	
<p>A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Irelevantná otázka, Hemofília je vrodené krvácavé ochorenie, pacienti majú príznaky od narodenia, teda život bez choroby nepoznajú.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>V čase akútneho krvácania do kĺbov je prítomné výrazné obmedzenie pohyblivosti kĺbu až nehybnosť, pacienti sú odkázaní na pomoc pri všetkých základných životných funkciách (pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave), ktorú zabezpečujú príbuzní: rodičia, neskôr súrodenci a partnerky a deti.</p> <p>Choroba ovplyvňuje aj kvalitu života príbuzných (neustály strach o dieťa a jeho život, stres pri krvácajúcich príhodách) musia byť stále k dispozícii pre pacienta, podávať lieky, časté návštevy lekára....</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	

<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Choroba sa prejaví krvácaním najčastejšie v 1. roku života, u mnohých pacientov aj pred 1. rokom života (pri narodení, po prvom očkovaní, po minimálnom úraze). Po prvom roku života sa objavujú časté krvácania do kĺbov (30-50x za rok), ktoré pri nedostatočnej alebo neúčinnnej liečbe vedú rýchlo k trvalému ťažkému invalidizujúcemu poškodeniu kĺbov. Časté sú aj iné krvácania, najnebezpečnejšie do vnútorných orgánov a mozgu.</p> <p>Čas do určenia dg je dnes veľmi krátky, príznaky krvácania sú zvyčajne alarmujúce a vedú k rýchlej návšteve lekára. Pri hemofílii A chýba v krvi koagulačný faktor VIII. Diagnózu potvrdí vyšetrenie deficitu FVIII v krvi.</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. Vyšetrenie prejavov krvácania a krvné testy. 2. Špecialista: hematológ- kontroly sú časté, v závislosti od klinického priebehu a častosti v krvácaní. Hematológ spolupracuje s celým radom špecialistov - ortopéd, chirurg, rehabilitačný pracovník, stomatológ a stomatochirurg, urológ..... podľa postihnutia orgánov tela) 3. Lieky: náhrada chýbajúceho faktora VIII: 1) koncentráty faktora VIII vyrobené z ľudskej plazmy (dnes sa už používajú v menšej miere), 2) rekombinantné faktory (vo vyspelých krajinách sa používajú až v 90-100%, na Slovensku je podiel cca 61%, 3) rekombinantné faktory VIII s predĺženým účinkom (ich používanie sa vo svete zvyšuje - v EU cca 40-50%) 4. Koncentrát FVIII sa podáva do žily v prípade krvácania, ale pri hemofílii ťažkého stupňa je dôležité preventívne podávanie faktora (tzv. profylaktická liečba). Na účinnú prevenciu krvácania treba podávať liek do žily často, 2-3x do týždňa, prípadne aj obdeň, čo znamená približne 104-182 injekcií do žily ročne. 5. Pri profylaxii pacienti menej krvácajú, ale podávanie lieku do žily zhoršuje kvalitu života pacientov a ich rodičov, a najmä u malých detí so slabými žilami je liečba veľmi stresujúca. 6. Dnes je preto trend používať faktory VIII s predĺženým účinkom, ktoré umožňujú podávať injekcie raz za 3-4 dni. 7. Tolerancia liekov je dobrá, injekcie sa podávajú doma - domáca liečba (rodičia, príbuzní, alebo si liek podáva pacient sám) 8. Najnovšie sa zavádzajú do profylaxie nové lieky (tzv. nefaktorová liečba, kam patrí aj emicizumab), ktoré sa podávajú podkožne raz za 1-2 týždne, čo je liečba podstatne pohodlnejšia ako vnútrožilové injekcie.
<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>Emicizumab je na Slovensku zatiaľ dostupný len na výnimku pre malú skupinu pacientov s hemofíliou A, ktorí majú, alebo v minulosti mali protilátky proti FVIII (inhibítora FVIII)</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>Predpokladáme výhodu pohodlnejšej liečby, bez injekcií do žily. Pre malé deti je to obrovský prínos. Injekcie do žily sú potrebné len v prípade akútneho krvácania alebo operácie, ktoré sa nedajú liečiť emicizumabom.</p> <p>Nevýhody nie sú nám známe, ale emicizumab pravdepodobne nie je vhodný pre všetkých pacientov.</p>
<p>D0017 Ak 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>Všetci pacienti, ktorí sú na Slovensku liečení emicizumabom sú s liečbou veľmi spokojní.</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 ako riziko?</p>	<p>Nevieme o významnejšom riziku lieku.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa 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>Pacientovi treba vysvetliť účinok emicizumabu a rozdiel oproti faktoru VIII, ktorý v tele stále chýba aj pri liečbe emicizumabom. Treba vysvetliť aj dodržiavanie liečby a kontrolné vyšetrenia, čo vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta a rodičov s lekárom. V tom nevidíme problém, je to v záujme pacienta.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?</p>	<p>Emicizumab nie je zatiaľ kategorizovaný a nie je dostupný pre širšie používanie u väčšej skupiny pacientov s hemofiliou.</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Schopnosť pracovať neznižuje, naopak, účinná prevencia krvácaní umožňuje väčšie pracovné aktivity a uplatnenie pacienta v živote.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Zlepšuje kvalitu života a pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta. Účinné predchádzanie krvácania umožňuje deťom navštevovať školu bez absencií, lepšie študovať a hemofilikom so zamestnaním lepšie pracovať, bez vynútených zdravotných prestávok.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Obrovský prínos pre príbuzných, najmä rodičov najmenších detí.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	<p>Najväčší problém: zatiaľ nedostupnosť liekov pre všetkých pacientov, ktorí by mohli z tejto liečby profitovať.</p>
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Prosím prečítajte si všetky 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 ťažké, požiadajte niekoho z blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab je liek, ktorý je vysoko účinný v predchádzaní krvácaní u pacientov s hemofíliou A • Emicizumab je jediný liek, ktorý konečne umožňuje aj účinnú profylaktickú liečbu pri hemofílii s inhibítorom • Očakávame však čo najskoršiu dostupnosť lieku emicizumab aj pre vhodných pacientov s hemofíliou bez inhibítora • Emicizumab zásadne zlepšil kvalitu života pacientov s hemofíliou A a ich rodín • V krajinách EÚ, vrátane Českej republiky už emicizumab užívajú mnohí pacienti s hemofíliou aj bez inhibítora 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva EMI v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 9: Výzva na opravu číslo 1 - komunikácia s DR

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 13.12.2022	Dátum odpovede: 11.1.2023	
Doplniť údaje z Národného hemofilického centra, ktoré sú založené na kvalitatívnej analýze údajov z registra hemofílie z roku 2022 a vychádza z nich výpočet zastúpenia komparátorov. Príloha mala byť podľa vyjadrenia DR vo FER na str. 20 poskytnutá cez „Iné podania“ (a v „Iných podaniach“ doplnená nebola).	Údaje boli doplnené.	Odpoveď akceptujeme, zastúpenie komparátorov sme uviedli v časti 3.2.4. (Tabuľka 4).
Doplniť pre liek Hemlibra relevantné komparátory: v indikácii profylaktickej liečby pacientov s ťažkou hemofíliou A bez inhibítora faktora VIII komparátora koagulačný faktor VIII – aj aktuálne hradené plazmatické a nie len rekombinantné prípravky koncentrátov koagulačných faktorov, teda všetky liečivá s ATC7 kódom B02BD0.	Komparátory neboli doplnené. DR ich nepovažuje za relevantné. DR upozornil, že v iných konaniach s preparátmi CFC nebolo doplnenie týchto komparátorov vyžadované.	Odpoveď neakceptujeme, podrobnú diskusiu k výberu relevantných komparátorov uvádzame v časti 3.2.4. NIHO predmetné lieky z uvedených konaní nehodnotilo.

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 10: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA Reyes et al.

Study reference	NMA Reyes et al. [35]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	partially
Are any relevant interventions missing?	yes
Are any relevant outcomes missing?	yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	no
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	no
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	not applicable
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	not applicable
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	not applicable
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	yes
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	yes
15. Are the individual study results reported?	yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	no
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	not applicable
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes
22. If yes, were steps taken to address these?	yes