

# Ondexxya na liečbu život ohrozujúceho krvácavého stavu alebo pri potrebe okamžitého neodkladného chirurgického výkonu u pacientov užívajúcich xabány.

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

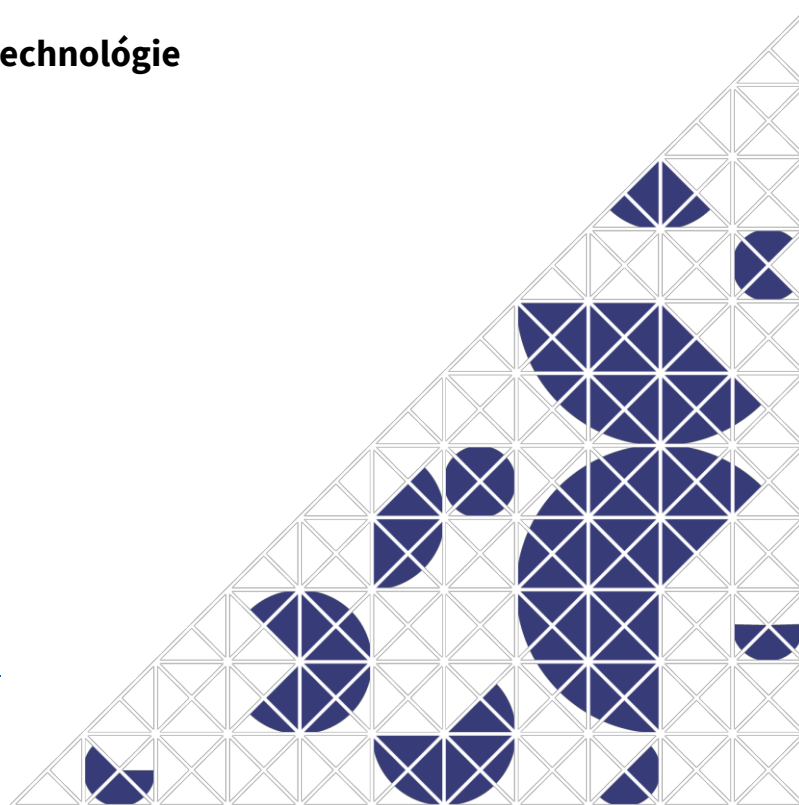
**Číslo žiadosti:**  
26743

**ATC skupina:**  
V03AB38

**ŠÚKL kód:**  
1404D

**Publikované dňa:**  
6.2.2023

**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: 25/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	6
1. Predmet hodnotenia .....	7
1.1. Výskumné otázky .....	7
1.2. Inklúzne kritéria .....	7
2. Metóda .....	9
2.1. Výskumné podotázky.....	9
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	9
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	10
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	10
3. Úvod .....	12
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	12
3.2. Opis a vlastnosti technológie .....	14
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	17
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	17
4.2. Klinická účinnosť.....	17
4.3. Bezpečnosť.....	17
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	17
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	19
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	19
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	19
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	19
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	20
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	20
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	20
6.2. Základný scenár predložený DR .....	20
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	20
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	21
7.1. Etická analýza .....	21
7.2. Organizačné aspekty .....	21
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	22
7.4. Právne aspekty.....	22
8. Zdroje.....	24
9. Apendix .....	26
9.1. Vstupy odborných organizácií .....	26
9.2. Vstupy patientskych organizácií .....	26
9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	26

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)..... 7

## Použité skratky

DR	Držiteľ registrácie
DRG	Diagnosis Related Group
DOAC	Direct oral anticoagulants
EBM	Evidence-based-medicine
EMA	European medicine agency
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FFP	Fresh-frozen-plazma (čerstvá-zamrazená-plazma)
FXA	Koagulačné faktory Xa
HEM	Hematológ
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health-related quality of life
HTA	Health Technology Assesment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
INR	International normalised ratio
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PCC	Pro-trombínový komplex
PFS	Prežívanie do progresie
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
s.c.	Subkutánna forma
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠUKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Ondexxya** v indikácii dospelých pacientov liečených priamym inhibítorom faktora Xa (FXa) (apixabán alebo rivaroxabán).

### Odôvodnenie

- Pacienti liečení priamym inhibítorom faktora XA (FXA) (apixabán alebo rivaroxabán) majú z dôvodu antikoagulačného efektu týchto liekov v prípade krvácania zvýšené riziko závažných komplikácií a smrti. U týchto pacientov je preto v prípade život-ohrozujúceho krvácania žiaduce zvrátiť antikoagulačný efekt inhibítorov faktora XA (FXA). Liečba život-ohrozujúceho krvácania prebieha v ústavnej zdravotnej starostlivosti na lôžkach intenzívnej starostlivosti.
- **Liek Ondexxya je určený na podávanie v ústavnej zdravotnej starostlivosti a nespĺňa zákonné kritériá pre zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL).**
  - Podľa odseku 4 písm. d) §16 zákona 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 do ZKL **nemožno zaradiť liek, ktorý nie je určený na poskytovanie v rámci ambulantnej starostlivosti, lekárenskej starostlivosti alebo ktorý nie je liekom na inovatívnu liečbu určeným na poskytovanie v rámci ústavnej starostlivosti.**
  - Liek Ondexxya **nespĺňa definíciu pre liek na inovatívnu liečbu** podľa článku 2 kapitoly 1 nariadenia európskeho parlamentu a rady č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu.

Vzhľadom k tomu, že liek nie je určený na zaradenie do ZKL, NIHO liek nehodnotilo z hľadiska klinického prínosu, nákladovej efektívnosti a vplyvu na výdavky verejného zdravotného poistenia pre účely overenia splnenia kritérií kategorizácie § 7 zákona č. 363/2011. Túto skutočnosť NIHO zistilo po vypracovaní časti Úvod, z ktorej vyplynula skutočnosť o použití lieku Ondexxya v nemocničnom prostredí.

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.09.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	10.10.2022
Zverejnenie projektového protokolu	18.11.2022
Vydanie odporúčania	6.02.2023
Celkové trvanie hodnotenia	Od rozhodného začiatku plynutia lehoty: 119 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MKCH–10<sup>1</sup>: C61.- D68.30 (Stav krvácanosti zapríčinený antikoagulanciami)</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Hemorrhage</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondexxya (andexanet alfa) bola podmienene autorizovaná v EMA v 04/2019 pre pacientov liečených s priamymi faktor Xa inhibítormi (apixabán alebo rivaroxabán) keď zvrátenie antikoagulácie je potrebné z dôvodu život ohrozujúceho alebo nekontrolovateľného krvácania.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b> Dospelí pacienti liečení priamym inhibítorom faktora Xa (FXa) (apixabán alebo rivaroxabán):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pri liečbe život ohrozujúceho krvácaného stavu spôsobeného antikoagulačným účinkom apixabánu alebo rivaroxabánu alebo</li> <li>• pri profylaxii život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania spôsobeného antikoagulačným účinkom apixabánu alebo rivaroxabánu pri potrebe okamžitého neodkladného chirurgického výkonu.</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Andexanet alfa, je rekombinantný proteín, ktorý pôsobí ako antidotum pre priame perorálne inhibítory aktivovaných koagulačných faktorov X (apixabán a rivaroxabán) v krvi.</p> <p>Liek sa podáva ako bolus s následnou 2-hodinovou infúziou. Dávkovanie závisí na časovom odstupe od poslednej dávky. Pri rivaroxabáne alebo apixabáne (naposledy užitom &gt;8 hod pred reverziou) sa podáva bolus 400 mg s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min počas 15 minút s následnou 480 mg infúziou (4 mg/min). Pri rivaroxabáne alebo apixabáne (naposledy užitom &lt;8 hod pred reverziou alebo ak nie je známy čas posledného užitia) sa užíva bolus 800mg s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min a následne infúzia s 960 mg s cieľovou rýchlosťou 8mg/min. V prípade, ak bolo užitých menej ako 10 mg pri rivaroxabáne resp. menej ako 5 mg pri apixabáne a ešte neubehlo 8 hodín sa užíva nižšia z dávok.</p> <p>Úroveň antikoagulácie je možné odhadnúť aj špecializovanými laboratórnymi testami, ktorých dostupnosť je avšak podľa UpToDate limitovaná.</p> <p>MeSH: PRT064445</p>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

<sup>2</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p><b>Octaplex a Beriplex</b></p> <p>Octaplex a Beriplex sú lieky vyrobené z ľudskej plazmy, ktoré patria do skupiny protrombínových komplexov a obsahujú ľudský vitamín K dependentné krvné koagulačné faktory II, VII, IX a X. Používajú sa primárne na liečbu a prevenciu krvácania spôsobeného antikoagulačnými liekmi</p> <p><b>Ľudská plazma</b></p> <p>FFP (fresh frozen plasma) je vytvorená z krvnej plazmy, ktorá obsahuje všetky koagulačné faktory, preto je možné v klinickej praxi pri absencii cieleného antidóta uvažovať o jej použití pri život-ohrozujúcom krvácaní aj na ovplyvnenie účinku apixabánu a rivaroxabánu.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov pri liečbe život ohrozujúceho krvácania v požadovanej indikácii na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: factor IX, factor VII, factor X, prothrombin drug combination</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Percentuálna zmena aktivity proti faktoru Xa z východiskovej hodnoty (pred podaním andexanetu alebo placeba) na najnižšiu hodnotu (po podaní andexanet alebo placebo).</li> <li>● Homeostatická účinnosť</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>HRQoL</b> merané cez<sup>3</sup>EuroQol-5D Health Questionnaire (EQ-5D)</li> </ul> <p><b>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</b></p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● nežiadúce účinky stupňa 1 a 2</li> </ul>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne nerandomizované, otvorené, jednoramenné, nekontrolované štúdie</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne nerandomizované, otvorené, jednoramenné, nekontrolované štúdie</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>3</sup> EORTC QLQ-PR25 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prostaty (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer Module; dotazník má 25 otázok).

## 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 a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu 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 (NICE<sup>4</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

---

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

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

## 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

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 (AB) a kontrolované druhým (MP).

## 2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 18.11.2022.

V rámci zapojenia odborníkov bol (21.11.2022) oslovený hlavný odborník na anestéziológiu a intenzívnu medicínu na Slovensku. Do hodnotenia sa hlavný odborník ku dňu publikovania tohto dokumentu nezapojil.

V rámci hodnotenia sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia dňa 3.11.2022 oslovili občianske združenie Asociácia na ochranu práv pacienta. Do hodnotenia sa toto občianske združenie nezapojilo.

## 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 privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

### *Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

## 3. 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?
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]

U pacientov so sklonom k trombóze sa do procesu zrážania krvi zasahuje liekmi, ktoré obmedzujú zhlukovanie trombocytov - antitrombotikami a liekmi, ktoré bránia vzniku trombínu - antikoagulantami. Dôvod, prečo je nutné zasahovať do procesu zrážania krvi je, že u rizikových pacientov častejšie vedie ku krvným zrazeninám. Dôsledkom môže byť nedokrvenie postihnutého tkaniva alebo orgánu. Ak sa zrazenina vytvorí v tepne zásobujúcej srdce, dochádza k srdcovému infarktu, v prípade upchatia mozgovej tepny môže byť výsledkom cievna mozgová príhoda a rovnako sa zrazenina môže dostať až do pľúc, kde môže spôsobiť pľúcnu embóliu.

Medzi skupinu liekov antikoagulantov patria inhibítory faktora Xa (FXa), teda xabány (najpoužívanejšími sú rivaroxabán a apixabán). Použitie antikoagulantov je spojené so zvýšeným rizikom krvácania najmä v prípade úrazov, či chirurgických zákrokov, kedy komplikácie spojené s krvácaním môžu byť život ohrozujúce.[2]

##### Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Riziko výskytu závažného, život ohrozujúceho krvácania pri liečbe rivaroxabánom alebo apixabánom zvyšuje najmä pokročilý vek (najmä pri intrakraniálnom krvácaní). Okrem veku riziko zvyšujú aj komorbidity ako anamnéza kongestívneho zlyhania srdca, cerebrovaskulárne ochorenia, ochorenia pečene alebo obličiek, diabetes mellitus, anémia, krvácanie v anamnéze (najmä v gastrointestinálnom trakte), hypertenzia (najmä pri intrakraniálnom krvácaní). Mierne riziko predstavujú aj pády, najmä pri intrakraniálnom krvácaní.[3]

##### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Spočiatku sa pri krvácaní u pacienta na antikoagulačnej liečbe vyskytnú nasledujúce symptómy:

- krv v moči
- krv v stolici
- nadmerný výskyt modrín
- dlhotrvajúce krvácanie z nosa (trvajúce dlhšie ako 10 minút)
- vracanie krvi alebo vykašliavanie krvi
- náhla silná bolesť chrbta
- ťažkosti s dýchaním alebo bolesť na hrudníku
- u žien silné alebo zvýšené krvácanie počas menštruácie alebo akékoľvek iné krvácanie z vagíny[4]

Väčšina z krvácaní na anti-koagulačnej liečbe je menšieho rozsahu, s pomalou stratou krvi alebo jednoduchou anémiou bez dôkazu krvácania, kedy nejde o život ohrozujúce ochorenie, ktoré vyžaduje zvrátenie DOAC. Podľa štúdie Jan Beyer-Westendorf et.al. sa veľké krvácanie (podľa kritérií ISTH) vyskytne v priemere u 3,1% pacientov v prípade rivaroxabánu [5] a podľa štúdie Christopher B. Granger et. al. u 2,13% v prípade apixabánu [6], z čoho je približne polovica život ohrozujúcich. Život ohrozujúce krvácanie bez správnej a včasnej liečby vedú k smrti z dôvodu vykrvácania. Podľa štúdie Lindhoff-Last E et al. 8,3 % prípadov závažných krvácaní u pacientov, ktorí užívali DOAC končí smrťou.[7]

*Pozn: ISTH kritéria zahŕňajú: fatálne krvácanie, krvácanie do kritickej oblasti alebo orgánu ako intrakraniálne, intraspinálne, intraokulárne, retroperitoneálne, intra-artikulárne a pericardiálne alebo intramuskulárne s compartment syndrómom a krvácanie spôsobujúce pokles hladiny hemoglobínu o 20 g L-1 (1,24 mmol L-1) alebo viac, alebo vedúce k transfúzii dvoch alebo viacerých jednotiek krvi alebo červených krviniek. [8]*

Pri krvácaní menšieho rozsahu je prognóza priaznivá, liečbu takéhoto krvácania je možno aplikovať lokálne tlakom alebo ľadom. [9]

### 3.1.2. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024)[9]

Po spozorovaní symptómov pacient vyhľadá lekársku starostlivosť. Pokiaľ je krvácanie akútne, pacient spravidla vyhľadá urgentnú zdravotnú starostlivosť, prípadne si zavolá záchranku, preto diagnostika a vyšetrenia prebiehajú v akútnom režime.

Lekár, ktorý vyšetruje pacienta na anti-koagulačnej liečbe s uvedenými príznakmi stanoví závažnosť krvácania a stupeň hemostatického postihnutia. To zahŕňa odobranie dôkladnej anamnézy a kompletného prehľadu užívaných liekov.

Úroveň krvácania sa hodnotí podľa miesta, rýchlosti krvácania a množstva straty krvi. Pri podozrení na stratu krvi sa odporúča vykonať meranie hladiny hemoglobínu. Následne sa pacientovi podľa závažnosti anémie indikujú zobrazovacie vyšetrenia (napr. počítačová tomografia na intrakraniálne alebo retroperitoneálne krvácanie) a/alebo endoskopia (pri gastrointestinálnom krvácaní). Stanovenie rozsahu a miesta krvácania je dôležité pre určenie vhodných intervencií pre zvrátenie krvácania.

Po zhodnotení rozsahu a miesta krvácania pre správnu voľbu intervenciu je žiadúce diagnostikovať aj miera antikoagulácie. Úroveň antikoagulácie závisí od konkrétneho liečiva, množstva dávky, času od poslednej dávky, funkcie obličiek a v menšej miere aj funkcie pečene. Účinok liekov rivaroxaban aj apixaban pominie od 1 do 3 dní od poslednej dávky

#### Liečba pacienta (A0025) [9]

Pacienti na liečbe apixabanom a rivaroxabanom so závažným/veľkým krvácaním majú byť liečení v prostredí intenzívnej starostlivosti s vhodnou hemodynamickou podporou. Možnosti liečby krvácania zahŕňajú pozorovanie; odstránenie liečiva z gastrointestinálneho traktu pomocou aktívneho uhlia (v prípade, ak pacient požil antikoagulačnú liečbu menej ako 2 až 3 hodiny pred chirurgickým zákrokom, resp. krvácaním) a/alebo hemodialýzu, pre odstránenie liečiva z krvi (podľa výskumov je takto možné odstrániť až 50% liečiva z krvi); a aktívne intervencie vrátane podávania antifibrinolytík, či produktov so koagulačnými faktormi – v prípade apixabanu a rivaroxabanu liek andexanet alfa.

Výber konkrétnej z možností závisí od závažnosti krvácania. Odporúčania UpToDate uvádzajú, že zvrátenie antikoagulácie liekom andexanet alfa sa vo všeobecnosti považuje za žiaduce výhradne u pacienta so závažným alebo život ohrozujúcim krvácaním.

## 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?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?

### 3.2.1. Opis technológie (B0001) [10]

#### Ondexxya

Andexanet alfa je rekombinantnou formou ľudského proteínu FXa, ktorý bol modifikovaný tak, aby nemal enzymatickú aktivitu FXa. Pôsobí ako antidotum pre priame perorálne inhibítory aktivovaných koagulačných faktorov X (xabány) v krvi. Ondexxya pôsobí ako „návnada“ pre perorálne a injekčné inhibítory FXa. Ondexxya sa viaže sa s vysokou afinitou na inhibítor FXa, čím zamedzí antikoagulačné účinky inhibítora.

Podľa štúdie ANNEXA-4 sa liek podáva ako bolus s následnou 2-hodinovou infúziou. Dávkovanie závisí na časovom odstupe od poslednej dávky. Pri rivaroxabáne alebo apixabáne (naposledy užitom >8 hod pred reverziou) sa podáva bolus 400 mg s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min počas 15 minút s následnou 480 mg infúziou (4 mg/min) počas 120 minút. Pri rivaroxabáne a apixabáne (naposledy užitom <8 hod pred reverziou alebo ak nie je známy čas posledného užitia) sa užíva bolus 800mg s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min a následne infúzia s 960 mg (8mg/min) počas 120 minút. Úroveň antikoagulácie je možné odhadnúť aj špecializovanými laboratórnymi testami, ktorých dostupnosť je avšak podľa UpToDate limitovaná. V prípade, ak bolo užitých menej ako 10 mg pri rivaroxabáne resp. menej ako 5 mg pri apixabáne a ešte neubehlo 8 hodín sa užíva nižšia z dávok.

Liek je zo svojej podstaty určený na podávanie výlučne v ústavnej zdravotnej starostlivosti.

### 3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [11]

Ondexxya (andexanet alfa) bola podmienene autorizovaná v EMA v 04/2019 pre pacientov liečených s priamymi faktor Xa inhibítormi (apixabán alebo rivaroxabán) keď zvrátenie antikoagulácie je potrebné z dôvodu život ohrozujúceho alebo nekontrolovateľného krvácania.

Liečivo Ondexxya nemá orphan deznáciu.

### 3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001) [12]

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov liečených priamym inhibítorm faktor Xa (FXa) (apixabán alebo rivaroxabán):

- pri liečbe život ohrozujúceho krvácavého stavu spôsobeného antikoagulačným účinkom apixabánu alebo rivaroxabánu alebo
- pri profylaxii život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania spôsobeného antikoagulačným účinkom apixabánu alebo rivaroxabánu pri potrebe okamžitého neodkladného chirurgického výkonu.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ)

### 3.2.4. Komparátory (B0001)

#### Octaplex [13][14]a Beriplex [15]

Octaplex a Beriplex sú lieky vyrobené z ľudskej plazmy, ktoré patria do skupiny protrombínových komplexov a obsahujú ľudský vitamín K dependentné krvné koagulačné faktory II, VII, IX a X. Používajú sa primárne na liečbu a prevenciu krvácania spôsobeného antikoagulačnými liekmi. Koagulačné faktory II, VII, IX a X sú dôležité pri zrážaní krvi (koagulácii). V prípade nedostatku jedného z týchto faktorov sa krv nezráža tak rýchlo, ako by mala, čo vedie k zvýšenému sklonu ku krvácaniu. Nahradenie faktorov II, VII, IX a X týmto liekom upraví koagulačný mechanizmus a zvráti tak účinok antikoagulačných liekov.

Octaplex alebo Beriplex sa používajú ak sa vyžaduje rýchla korekcia nedostatku faktorov II, VII, IX a X vyvolaným antikoagulačnými liekmi v prípadoch, ako je veľké krvácanie alebo akútny chirurgický zákrok vtedy, ak nie sú dostupné jednotlivé špecifické koagulačné faktory (ako napríklad andexanet alfa, pre faktor Xa). Keďže lieky apixabán a rivaroxabán inhibujú koagulačné faktory X, ktoré Octaplex a Beriplex obsahujú, v klinickej praxi pri absencii cieľeného antidótu sa dá o ich použití uvažovať aj na ovplyvnenie účinku týchto liekov.

Octaplex aj Beriplex sa podáva intravenózne infúziou, výlučne pod dohľadom hematológa. Dávka Octaplexu alebo Beriplexu závisí od závažnosti a lokalizácie krvácania, či celkového zdravotného stavu pacienta.

Dávkovanie a dĺžka substitučnej liečby závisia od indikácie liečby, závažnosti koagulačného ochorenia, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta. Individuálne požiadavky na dávkovanie zisťujeme na základe pravidelných stanovení plazmatických hladín jednotlivých koagulačných faktorov (v prípade apixabánu a rivaroxabánu faktoru X), alebo globálnymi testami na určenie hladín protrombínového komplexu (INR, Quickov test) a kontinuálnym sledovaním klinického stavu pacienta.

Podľa údajov NCZI bol pri diagnóze D68.30 (Stav krvácanosti zapríčinený antikoagulanciami) v roku 2021 použitý iba Beriplex a to u 4 pacientov s počtom balení 19 (3 muži s počtom balení 15 a jedna žena s počtom balení 4). V roku 2020 bolo použitých 12 balení Octaplexu u 4 mužov, 7 balení Octaplexu u 2 žien a 3 balenia Beriplexu u 1 ženy.[12] Vzhľadom na použitie liekov najmä v nemocničnom prostredí (primárne na JIS) tieto lieky neboli preskribované, ale spadajú pod DRG, resp. paušálu nemocníc. Uvedené hodnoty z NCZI preto podhodnocujú skutočný počet vydaných liekov.

Podľa štúdie Orange sa vzhľadom na priemernú hodnoty inic. INR použili v priemere na jednotku prípadu život ohrozujúceho krvácania 4 balenia liekov Beriplex a Octaplex .[12]

#### Transfúzia krvnej plazmy [16]

FFP (fresh frozen plasma) je vytvorená z krvnej plazmy, ktorá obsahuje všetky koagulačné faktory, preto je možné v klinickej praxi pri absencii cieľeného antidótu uvažovať o jej použití pri život-ohrozujúcom krvácaní aj na ovplyvnenie účinku apixabánu a rivaroxabánu.

Podáva sa ako transfúzia, odporúčané dávkovanie je pre dospelých je 10 mL/kg.

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Návrh úhrady za balenie Ondexxya 200 mg prášok na infúzny roztok (ŠUKL kód 1404D, v balení sú dokopy 4 liekovky: plv ifo 4x200 mg (liek.inj.skl.) je 14 923,52 €. Výška úhrady vychádza z referenčnej ceny úhrady.[12]

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 02/2022 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v prípade dodržania dohodnutej zľavy, avšak iba pre pacientov s krvácaním do gastrointestinálneho traktu. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov v tejto indikácii. [17]
- V ČR nie je v predmetnej indikácii Ondexxya hrazená. [18]

### **3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)**

Andexanet alfa, účinná látka lieku Ondexxya, je rekombinantný proteín, ktorý pôsobí ako antidotum pre priame perorálne inhibítory FXa apixabán a rivaroxabán v krvi. Výsledkom je, že andexanet alfa neutralizuje antikoagulačný účinok týchto inhibítorov. DR predpokladá prínos vo zvýšení prežívania pacientov užívajúcich antikoagulanciá s obsahom účinnej látky apixabán alebo rivaroxabán, v prípade výskytu život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania alebo v prípade potreby akútneho chirurgického zákroku. Očakáva, že keďže neutralizuje priamo inhibítor FXa apixabán a rivaroxabán, bude špecifickejšou a účinnejšou liečbou, ako PCC. [12]

## 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

Vzhľadom k tomu, že sa nejedná o liek, ktorý môže byť zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov klinický prínos nehodnotíme.

### 4.2. Klinická účinnosť

N/A

#### 4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

N/A

#### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

N/A

### 4.3. Bezpečnosť

N/A

#### 4.3.1. Hodnotený ukazovateľ

N/A

#### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

N/A

#### 4.3.3. Výsledky

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

N/A

### 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

N/A

**4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia**

N/A

**4.4.2. Validita klinických dát**

N/A

**Interná validita**

N/A

**Externá validita**

N/A

**4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

N/A

**4.4.4. Limitácie hodnotenia**

N/A

## 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 nejedná o liek, ktorý môže byť zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov 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)

N/A

#### 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 nejedná o liek, ktorý môže byť zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov dopad na rozpočet nehodnotíme.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

N/A

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

N/A

#### 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

N/A

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

N/A

#### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

N/A

#### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania 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?
<b>Právne aspekty</b>	
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)

N/A

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

N/A

#### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

N/A

### 7.2. Organizačné aspekty

N/A

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

N/A

**7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

N/A

**7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

N/A

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

N/A

**7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

N/A

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

N/A

**7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

N/A

**7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

N/A

**7.4. Právne aspekty**

N/A

**7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

N/A

**7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

N/A

**Autori**

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Autori: Mgr. Adam Bačík

**Podpora**

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Bačík A., Palenčár M.; Liečivo Ondexxya na liečbu život ohrozujúceho krvácavého stavu alebo pri potrebe okamžitého neodkladného chirurgického výkonu u pacientov užívajúcich xabány. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 25; 2022; 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 patientskych 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](http://www.eunetha.eu)). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] Bruce Furie, M.D. and Barbara C. Furie, Ph.D.; Mechanisms of Thrombus Formation; [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0801082?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0801082?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [2] David A Garcia, MD, Mark Crowther, MD, MSc, Lawrence LK Leung, MD, Maria E Moreira, MD, Jennifer S Tirnauer, MD, Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants; [https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Management%20of%20bleeding%20in%20patients%20receiving%20direct%20oral%20anticoagulants&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Management%20of%20bleeding%20in%20patients%20receiving%20direct%20oral%20anticoagulants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [3] Marwa Shoeb et. al., Assessing Bleeding Risk in Patients Taking Anticoagulants, 01/2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888359/>
- [4] Side effects Anticoagulant medicines, 07/2021, <https://www.nhs.uk/conditions/anticoagulants/side-effects/>
- [5] Jan Beyer-Westendorf et. al., Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry, 08/2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126334/>
- [6] Christopher B. Granger, M.D et.al., Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, 11/2011; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1107039>
- [7] Edelgard Lindhoff-Last et. al., Severe Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulants, 05/2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358793/>
- [8] S. Kaatz et.al., Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH, 11/2015, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13140>
- [9] David A Garcia, Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants, 10/2021, [https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Management%20of%20bleeding%20in%20patients%20receiving%20direct%20oral%20anticoagulants&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Management%20of%20bleeding%20in%20patients%20receiving%20direct%20oral%20anticoagulants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [10] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_sk.pdf)
- [11] EMA, Ondexxya andexanet alfa, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya#authorisation-details-section>
- [12] Astra Zeneca, Farmako-ekonomický rozbor lieku (na účely kategorizácie liekov), 2022, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26743>
- [13] PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER Octaplex 500 IU powder and solvent for solution for infusion, 03/2020, <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.6566.pdf>
- [14] ADC, Octaplex plv fol 1x500 IU+solv.(liek.inj.skl.) 1x1 set, <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/octaplex-493191.html>
- [15] ADC, Beriplex 500 IU plv iol 1x500 IU + 1x20 ml solv (liek.inj.skl.+liek.inj.skl.) 1x1 set, <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/beriplex-500-iu-649079.html>

---

[16] Giancarlo Liumbruno et.al. , Recommendations for the transfusion of plasma and platelets, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689068/>

[17] NICE, Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban or rivaroxaban, 05/2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/TA697/chapter/1-Recommendations>

[18] SÚKL, ONDEXXYA, <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238451&tab=prices>

## **9. Apendix**

### **9.1. Vstupy odborných organizácií**

Do dátumu zverejnenia hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborných organizácií.

### **9.2. Vstupy patientskych organizácií**

Do dátumu zverejnenia hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie.

### **9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie**

V priebehu hodnotenia nevystala potreba komunikácie s držiteľom registrácie.