

## Benralizumab na liečbu prieduškovej astmy

projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 24000, 24001 ATC skupina: R03DX10, ŠÚKL kód: 7363C, 2563D)

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 18.7.2022

**Vedúci projektu:** MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

**Tím projektu:** MUDr. Matej Palenčár MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Fasentra aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Fasentra je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Fasentra zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 26.7.2022** na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení **alebo** nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) **do 27.9.2022**. Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/24001>

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

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

### Problematika:

Priedušková astma je heterogénne ochorenie, zväčša charakterizované chronickým zápalom dýchacích ciest. Je definované opakovanými respiračnými symptómami, ako sipot, dušnosť, tlak na hrudi a kašeľ, ktorých intenzita sa mení v čase spolu s meniacim sa obmedzením vo výdychu<sup>1</sup>.

Benralizumab je biologická liečba pre pacientov s nekontrolovanou astmou, ktorá má napomôcť zníženiu frekvencie a závažnosti prejavov astmy. Držiteľ registrácie lieku (farmaceutická firma, ktorá ho vyrába) žiada o to, aby bol hrađený z prostriedkov zdravotných poisťovní.

### Ciel:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie.

### Výskumné otázky:

1. Je benralizumab v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte u špecifickej patientskej populácii s ochorením priedušková astma účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky (vid' tabuľka 1)?
2. Spĺňa benralizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty?

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. <b>Population</b> )	<p><b>Diagnóza:</b> Pacienti s priduškovou astmou.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: J45.0</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Asthma</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b> Dospelí pacienti so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β-agonistami</p> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b> Dospelí pacienti s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe GINA<sup>3</sup>, ktorí spĺňajú všetky podmienky:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Astma je nedostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β-agonistami.</li> <li>○ Počet eozinofilov v periférnej krvi je <math>\geq 0,15 \cdot 10^9/L</math> pri <math>\geq 1</math> meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov.</li> <li>○ Počet eozinofilov v periférnej krvi bol <math>\geq 0,3 \cdot 10^9/L</math> pri <math>\geq 1</math> meraní počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi.</li> <li>○ Užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke <math>\geq 5</math> mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov.</li> </ul>
Intervencia (z angl. <b>Intervention</b> )	<p>Benralizumab je podávaný jednou 30 mg SC<sup>4</sup> injekciou každých 8 týždňov. Prvé tri dávky sú podávané v rozmedzí štyroch týždňov. Benralizumab patrí do skupiny protilátkovej terapie, teda biologickej liečby. Má zmierňovať príznaky astmy znížením miery eozinofilného zápalu, zameriava sa špecificky na IL<sup>5</sup>-5.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MeSH: benralizumab</li> </ul>
Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p>Komparátorom je podľa držiteľa registrácie najlepšia podporná liečba. Na základe indikačných kritérií predpokladáme, že adekvátnymi komparátormi sú liečivá, ktoré sú hradené ako podporná liečba pri ťažkej eozinofilnej astme napriek liečbe vysokými dávkami ICS<sup>6</sup> a LABA<sup>7</sup>. Sú to biologické liečby dupilumab, omalizumab, mepolizumab a reslizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MeSH: dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab</li> </ul>
<b>Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b>)</b>	
Klinická účinnosť	<p>Redukcia ročnej miery exacerbácií astmy. Redukcia dennej dávky OCS<sup>8</sup>.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4 a 5.</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
<b>Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b>)</b>	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie</p>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>2</sup> Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

<sup>3</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention

<sup>4</sup> Subkutánnymi; podkožnými

<sup>5</sup> interleukín

<sup>6</sup> Inhalačné kortikosteroidy

<sup>7</sup> Dlh pôsobiacie β2 sympatomiemtiká

<sup>8</sup> Orálne kortikosteroidy

Etické, organizačné, sociálne a patientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia
---	---

## Metodický postup:

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach zahraničných relevantných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>9</sup>, SÚKL<sup>10</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>11</sup>, IQWiG<sup>12</sup>, CADTH<sup>13</sup>, HAS<sup>14</sup>, ZIN<sup>15</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)

### Ekonomické hodnotenie

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

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

- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií
- Výsledky hodnotenia

<sup>9</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>10</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv

<sup>11</sup> Scottish Medicines Consortium

<sup>12</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<sup>13</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

<sup>14</sup> La Haute Autorité de santé

<sup>15</sup> Zorginstituut Nederland

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje pri spoločných komparátoroch sa vo vyhľadávaní zdrojov zamerať na literatúru publikovanú až od času týchto hodnotení a predchádzať tak duplicitnej práci. 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.

*Otázka 3: 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.

---

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <https://ginasthma.org/> (Prístupné 17.05.2022).