

Liečivo benralizumab (Fasenra) na liečbu ťažkej eozinofilnej astmy

Hodnotenie zdravotníckej technológie

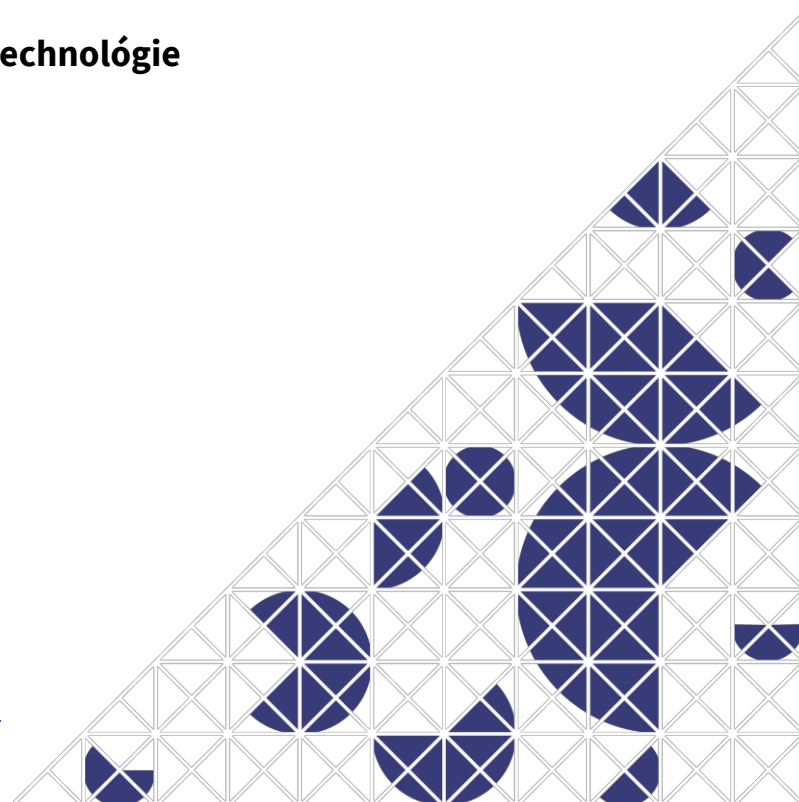
Číslo žiadosti:
24000, 24001

ATC skupina:
R03DX10

ŠÚKL kód:
7363C, 2563D

Publikované dňa:
02.12.2022

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: 8 /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 technické vlastnosti technológie	18
4. Hodnotenie klinického prínosu	21
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	21
4.2. Klinická účinnosť.....	21
4.3. Bezpečnosť.....	23
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	27
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	27
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	27
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	33
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	34
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	36
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	36
6.2. Základný scenár predložený DR	36
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	36
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	38
7.1. Etická analýza	38
7.2. Organizačné aspekty	39
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	39
7.4. Právne aspekty.....	39
8. Zdroje	42
9. Apendix	44
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	44
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	46
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	46
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	46
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie a výzva.....	47

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	9
Tabuľka 2: DR predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu BEN.....	14
Tabuľka 3: Cesta 1.....	16
Tabuľka 4: Cesta 2.....	17
Tabuľka 5: <i>Prehľad relevantných klinických štúdií</i>	22
Tabuľka 6: Počet exacerbácií astmy za rok, hodnotené v 56. týždni, štúdia CALIMA (priemer najmenších štvorcov)	22
Tabuľka 7: Počet exacerbácií astmy za rok, hodnotené v 48. týždni, štúdia SIROCCO (priemer najmenších štvorcov)	23
Tabuľka 8: Redukcia dennej dávky OCS, štúdia ZONDA.....	23
Tabuľka 9: Počet exacerbácií astmy za rok, hodnotené v 24. týždni, štúdia ANDHI	23
Tabuľka 10: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdii CALIMA.....	24
Tabuľka 11: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdii SIROCCO	24
Tabuľka 12: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdii ZONDA	24
Tabuľka 13: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdii ANDHI	24
Tabuľka 14: Stav v Markovom modeli	28
Tabuľka 15: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	32
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR	33
Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	34
Tabuľka 18: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	34
Tabuľka 19: Dopad na rozpočet podľa DR	36
Tabuľka 20: Dopad na rozpočet podľa NIHO pri 40% počtu pacientov odhadovaných DR.	37
Tabuľka 21: Dopad na rozpočet podľa NIHO pri 90% počtu pacientov odhadovaných DR.	37
Tabuľka 22: Dopad na rozpočet podľa NIHO na 1. - 3. rok po zaradení do ZKL.....	37

Obrázky

Obrázok 1: Úmrtia po hospitalizácii v súvislosti s astmou	31
---	----

Použité skratky

AAER	ročný počet exacerbácií astmy, z angl. annual asthma exacerbation rate
AE	Nežiadúci účinok
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ALG	klinický alergológ, imunológ
á4T	Každé 4 týždne
á8T	Každých 8 týždňov
BEN	benralizumab
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianke informačné kritérium
BL	Biologická liečba
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
DR	Držiteľ registrácie
DUP	dupilumab
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
ERG	Evidence review group, Skupina pre kontrolu dôkazov
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GINA	The Global Initiative for Asthma, globálna spoločnosť pre astmu
GSAMP	Global Strategy for Asthma Management and Prevention

HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health technology assessment
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICS	inhalačné kortikosteroidy
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen –
ICUR	Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
LABA	dlho pôsobiace β_2 sympatomiemtiká
MEP	mepolizumab
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 –
MM	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
OMA	omalizumab
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Prežívanie do progresie
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
R/R	Relapsed/refractory - Recidivujúce/refraktérne
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RES	reslizumab
RWE	real world evidence, dôkazy z reálneho sveta
s.c.	Subkutánna forma
SABA	krátko pôsobiace β_2 sympatomiemtiká
SAE	Závažný nežiadúci účinok
SMC	Scottish Medicines Consortium – Škótske konzorcium pre lieky
SOC	Standard of care – štandardná starostlivosť
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRN	pneumológ
ZIN	Zorginstituut Nederland – Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
AAER	ročný počet exacerbácií astmy, z angl. annual asthma exacerbation rate
AIC	Akaike information criterion – Akaikeho informačné kritérium
ALG	klinický alergológ, imunológ
BEN	benralizumab

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- nevyhovieť žiadosti o kategorizáciu lieku Fasentra v indikácii prieduškovvej astmy, pokiaľ nedôjde k **nižšie navrhnutej úprave indikácie** a zároveň držiteľ registrácie (DR) **neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■% zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- Z modelovania prínosu lieku Fasentra plynie mierna neistota, čo odôvodňuje dodatočnú zľavu vo výške ■■■%.

Znenie indikačného obmedzenia podľa NIHO (hrubý písmom zvýraznený bod pridaný NIHO):

Dospelí pacienti s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GSAMP - dokument globálnej iniciatívy pre astmu - GINA), ktorí spĺňajú všetky podmienky:

- Astma je nedostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacich β -agonistov.
- Počet eozinofilov v periférnej krvi je $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov.
- **U pacientov, ktorí majú zníženú funkciu pľúc** (FEV1 menej ako 80% referenčnej hodnoty) **a výskyt 2 alebo viacerých klinicky závažných exacerbácií astmy** (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevy pohotovosti) **v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov je počet eozinofilov v periférnej krvi $< 0,3 \cdot 10^9/L$** (pri aspoň 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov).
- Počet eozinofilov v periférnej krvi bol $\geq 0,3 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi.
- Užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ALG, TRN.

Odôvodnenie

- Priedušková astma je chronické 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 [1]. Podľa patientskej organizácie Asthma UK sú pacienti obmedzení vo svojom živote, neustále musia sledovať prítomnosť spúšťacích faktorov a to im riadi celý život.
- **DR sa neporovnal s relevantným komparátormi – mepolizumabom (MEP), dupilumabom (DUP) a reslizumabom (RES).** MEP, DUP a RES majú nastavené indikačné obmedzenie pri nedostatočnej kontrole astmy (je definovaná konkrétnejšie, ako minimálne 4 exacerbácie pri MEP a DUP a 2 exacerbácie pri RES za posledných 12 mesiacov a FEV1 $< 80\%$ referenčnej hodnoty) a hladine eozinofilov v krvi $\geq 0,3 \cdot 10^9$.
 - Pre splnenie zákonných kritérií kategorizácie musia byť pacienti vhodní na liečbu MEP, DUP a RES vylúčením z indikácie lieku Fasentra, nakoľko DR s nimi odmietol svoj liek porovnať. Preto NIHO pridalo do vyššie uvedených indikačných obmedzení bod, ktorý je odvodený z indikačných obmedzení MEP, DUP a RES.
- Benralizumab (BEN) preukázal v štúdiách CALIMA, SIROCCO a ANDHI voči placebo (PLA) štatisticky významné zníženie počtu exacerbácií astmy za rok. BEN v štúdiu ZONDA preukázal oproti PLA vyšší potenciál na zníženie dávky OCS pri udržaní kontrolovanej astmy.
 - Pomer rizika bol v štúdiu CALIMA pre podávanie každé 4 týždne (4T) 0,64 (CI 0,49 – 0,85) a pre podávanie každých 8 týždňov (8T) 0,72 (CI 0,54 – 0,95). Pre štúdiu SIROCCO bol pomer rizika 0,55 (CI 0,42 – 0,71), resp. 0,49 (0,37 – 0,64). Pre štúdiu ANDHI bol pomer rizika 0,51 (CI 0,39 – 0,65). V štúdiu ZONDA BEN preukázal väčšiu redukciu v dávke OCS pri udržaní kontrolovanej astmy, ako PLA. Pri dávke 4T sa dávka OCS redukovala o 75% (medián, CI 50 – 83,3),

v dávkovaní á8T o 75% (medián, CI 60 – 87,5) a pri PLA dosiahli medián redukcie dennej dávky OCS 25% (CI 0 – 33,3).

- V bezpečnostných parametroch vo všetkých štúdiách neboli pozorované významné rozdiely vo výskyte závažných nežiadúcich účinkov (SAE), alebo nežiadúcich účinkov (AE) u BEN v porovnaní s PLA.
- Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Fasenra maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2105,64 €.
 - BEN preukázal klinický prínos voči BSC vo výške ■■■ QALY.
 - BEN dosahuje voči BSC ICUR vo výške **90 739 € / 1 QALY**.
- Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, a ak by došlo k zúženiu indikačného obmedzenia pre súlad s § 1 ods. 2 vyhlášky 422/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Fasenru v roku 2025 vo výške ■■■ € (pri scenári predpokladajúcom zníženia počtu pacientov odhadnutom DR na 40%) a vo výške ■■■ € (pri scenári predpokladajúcom zníženia počtu pacientov odhadnutom DR na 90%). **Odhad dopadu na rozpočet je zaťažený veľkou neistotou plynúcou z počtu pacientov, ktorým bude liečba nasadená.**

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	31.3.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	Prvý začiatok plynutia lehoty: 07.04.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie) Rozhodný začiatok plynutia lehoty: 28.07.2022 (deň po odpovedi na výzvu na doplnenie MZ zo dňa 19.07.2022)
Zverejnenie projektového protokolu	15.07.2022
Oslovenie DR na doplnenie podkladov	19.07.2022
Odpoveď DR	27.07.2022
Vydanie odporúčania	02.12.2022
Celkové trvanie hodnotenia	Od prvého začiatku plynutia lehoty: 239 dní Od rozhodného začiatku plynutia lehoty: 128 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

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: Pacienti s bronchiálnou astmou.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MKCH-10¹: J45 • MeSH²: Asthma <p>Populácia podľa EMA: Dospelí pacienti so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β-agonistami</p> <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Dospelí pacienti s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (dokument GINA³), ktorí spĺňajú všetky podmienky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astma je nedostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β-agonistami. • Počet eozinofilov v periférnej krvi je $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov. • Počet eozinofilov v periférnej krvi bol $\geq 0,3 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi. • Užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: ALG,TRN</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Benralizumabu je podávaný ako prídavná liečba v dávke 30 mg vo forme subkutánnej injekcie každých 8 týždňov, prvé 3 dávky sa podávajú každé 4 týždne. Benralizumab patrí do skupiny protilátkovej terapie, teda biologickej liečby. Má zmierňovať príznaky astmy znižovaním miery eozinofilného zápalu, zameriava sa špecificky na IL⁴-5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MeSH: benralizumab

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

³ Global initiative for asthma

⁴ Interleukín

Komparátor (z angl. Control)	Komparátorom je podľa držiteľa registrácie najlepšia podporná liečba. Na základe indikačných kritérií predpokladáme, že adekvátnymi komparátormi sú liečivá, ktoré sú hrazené ako podporná liečba pri ťažkej eozinofilnej astme napriek liečbe vysokými dávkami ICS6 a LABA7. Sú to biologické liečby dupilumab, omalizumab, mepolizumab a reslizumab. Pre skupinu pacientov, ktorí dnes nedosiahnu na biologickú liečbu je to placebo. • MeSH: dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, placebo
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Redukcia ročnej miery exacerbácií astmy. Redukcia dennej dávky orálnych kortikosteroidov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov. • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4 a 5. Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov. • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy Prospektívne observačné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, socialno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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-ESMO 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 (NICE⁵).
- 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.

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

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' 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

Dňa 10.7.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 10.7.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené 4 relevantné klinické štúdie.

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 (MP) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 15.07.2022.

V rámci zapojenia odborníkov bola najprv (02.06.2022) oslovená relevantná lekárska odborná spoločnosť. Kontaktovali sme Slovenskú pneumologickú a ftizeologickú spoločnosť. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 5.5.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Združenie astmatikov Slovenskej republiky, združenie Alergoimun). Ani jedna sa nezapojila do hodnotenia. Pre absenciu vstupu pacientov sme použili zverejnené stanoviská pacientskej organizácie Asthma UK v Anglicku, ktorej vyjadrenia zverejnil anglický NICE pri hodnotení lieku Fasentra [27, strana 391].

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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
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. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)

Odborná spoločnosť GINA (z angl. The Global Initiative for Asthma, globálna spoločnosť pre astmu) definuje astmu nasledovne: "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[1].

Bronchiálna astma má MKCH-10 kód J45.

Cieľová populácia (A0007, A0023) [2]

Dospelí pacienti s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe GSAMP (dokument GINA).

Držiteľom registrácie predpokladaný počet pacientov liečených BEN je s postupným náběhom 168 až 304 v rokoch 2023-2027 (viď Tabuľka 2). DR v odhade populácie predpokladá, že podiel pacientov s ťažkou AB je 6,5% zo všetkých pacientov s AB a že podiel pacientov s nekontrolovateľnou eozinofilnou AB je 17,16% pacientov s ťažkou AB. Tieto podiely DR preberá z prieskumu spoločnosti Phramin z r. 2017, ktorý mal vzniknúť v spolupráci so Slovenskou spoločnosťou alergológie a klinickej imunológie. DR neuvádza zdroj tohto prieskumu a nie je jednoduchým vyhľadávaním dohľadateľný. Nie je preto jasné, aké metódy boli v prieskume použité na stanovenie podielov populácií. DR predpokladá svoj podiel na liečbe pacientov s nekontrolovateľnou eozinofilnou astmou na 15% v prvý rok s postupným zvyšovaním na 27% v roku 2027. Výšku tohto podielu DR nevysvetľuje.

Celkový odhad populácie považuje NIHO za veľmi neistý vzhľadom na nejasnosť v metodike použitého prieskumu a absenciu vysvetlenia predpokladaných podielov na populácii. Zároveň je nutné spomenúť, že DR pre Fasenu nedefinuje striktné nekontrolovanú astmu počtom exacerbácií, ako pri ostatných liečbach.

Klinický odborník odhaduje v úvode do 60 pacientov vhodných na liečbu.

Tabuľka 2: DR predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu BEN

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov s astmou	100699	100775	100851	100927	101003
Počet pacientov s ťažkou astmou (6,5% pacientov s astmou)	6545	6550	6555	6560	6565

Počet pacientov s nekontrolovateľnou eozinofilnou AB (17,16% pacientov s ťažkou AB)	1123	1124	1125	1126	1127
Uptake pacientov	15%	17%	20%	24%	27%
Predpokladaný počet pacientov	168	191	225	270	304

Zdroj:[2]

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [3]

Riziko vzniku astmy je ovplyvňované genetickými faktormi a celým komplexom faktorov prostredia. Bolo identifikovaných mnoho rizikových faktorov predovšetkým pomocou asociačných štúdií. Ich vplyv v rôznom veku pacienta sa mení. Miera v akom je možné pomocou ovplyvnenia týchto rizikových faktorov ovplyvniť riziko rozvoja astmy je neistá.

V detstve je vyššie zastúpenie mužov medzi pacientami s astmou. V priebehu puberty incidencia u žien stúpa. Vo veku 40 rokov je viac pacientov ženského pohlavia ako mužského.

Prenatálne a perinatálne faktory ako vek matky pri pôrode, fajčenie, stravovanie a užívanie liekov v tehotenstve je spájané s vyšším rizikom rozvoja astmy, hoci v tejto oblasti sa vyskytuje mnoho protichodných dát. Dostatočný príjem vitamínu D počas tehotenstva znižuje riziko rozvoja astmy[4,5]. Užívanie liekov, ako acetaminofén, antacída a antibiotiká počas tehotenstva je asociované s výskytom astmy. Výsledky však varujú naprieč štúdiami a kauzalita zatiaľ nebola jednoznačne dokázaná.

Niekoľko štúdií poukazuje na spojenie aktívneho fajčenia, alebo vystavenia tabakovému dymu s rozvojom astmy[6,7].

Pacienti s atopiou, ako napríklad s atopickou dermatitídou a alergickou rinitídou majú vyššie riziko rozvoja astmy. U tretiny detí s atopickou dermatitídou sa v neskoršom veku rozvinie astma.

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [8]

Astma je charakteristická striedaním období minimálnych, až žiadnych prejavov ochorenia a epizódami exacerbácie často v nadväznosti na vyvolávajúci faktor. Závažnosť ochorenia je mierou závažnosti exacerbácií astmy a ich frekvenciou.

Astma sa môže rozvinúť v každom veku, hoci väčšina astmatikov je diagnostikovaná v detstve. V priebehu puberty je častá remisia s potenciálnym návratom v dospelom veku. Adolescenti a dospelí, u ktorých sa objavili symptómy astmy prvýkrát, v skutočnosti mali príznaky už v detstve[9]. Na druhú stranu niektoré podtypy, ako aj eozinofilná astma, má typický začiatok v dospelosti.

Neliečená, alebo nedostatočne liečená astma môže viesť k závažným komplikáciám vedúcim k smrti. V krajinách s menej rozvinutým zdravotníctvom je astma príčinou smrti u viac ako 30 pacientov zo 100 000 úmrtí. Vo väčšine krajín Európy je astma príčinou smrti u menej, ako 1 pacienta zo 100 000 úmrtí[10].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [8]

Typickými príznakmi astmy sú:

- sipot: vysoko položený pískavý zvuk vychádzajúci z horných dýchacích ciest, zväčša pri výdychu,
- kašeľ: suchý alebo s produkciou čistého mukoidného sekrétu, alebo svetlo-žltého spúta, zväčša horší v noci,
- dušnosť, alebo ťažkosti s dýchaním,
- tlak na hrudi.

Príznaky majú epizodický charakter. Trvajú hodiny až dni a ustupujú spontánne, alebo po odstránení spúšťacieho podnetu, či ako odpoveď na antiastmatickú liečbu. Pacienti môžu byť asymptomatický po dlhé časové obdobia.

Príznaky astmy sa často objavujú, alebo horšia v noci. Najčastejšími spúšťacími faktormi sú studený vzduch, fyzická námaha a vystavenie alergénom vo vdychovanom vzduchu.

Celková strata rokov života v dôsledku choroby (z angl. disability adjusted life years, DALY) bola za rok 2019 7224,8[11].

Podľa patientskej organizácie Asthma UK sú pacienti obmedzení vo svojom živote, neustále musia sledovať prítomnosť spúšťacích faktorov a to im riadi celý život.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)[8]

Astma má charakteristický klinický obraz popísaný vyššie. Pri auskultácii je typický expiračný sipot. Samotný fyzikálny nález nestačí na určenie definitívnej diagnózy.

Spirometria je diagnostickým nástrojom pre stanovenie vitálnej kapacity pľúc (z angl. forced vital capacity, FVC) a objemu vzduchu vydychnutého v prvej sekunde (z angl. forced expiratory volume 1, FEV₁). Pri spirometrii sa stanoví hodnota tohto parametru u pacienta, následne po aplikácii inhalačných bronchodilatancií. Obidve hodnoty sa porovnávajú s bežnou populáciou a stanoví sa miera postihnutia. FEV₁, resp. FEV₁/FVC je u pacientov s astmou znížený.

Podľa klinického odborníka sa ochorenie diagnostikuje praktickým lekárom pre dospelých, následne pneumológom, alebo imunoalergológom. Vykoná sa laboratórne vyšetrenie krvi a vyšetrenie funkčnej vitálnej kapacity.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [12]

Súčasná štandardná terapia astmy je zoskupená do krokov, v ktorých sa postupne zvyšuje intenzita liečby. K vyššiemu kroku pacient prejde pri nedostatočnej kontrole astmy v jeho súčasnom kroku. Úvodný krok sa zvolí podľa závažnosti astmy pri zahájení liečby. Najvyšší krok obsahuje vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov (ICS) a dlho pôsobiacich β_2 sympatomimetík (LABA). V prípade nedostatočnej kontroly choroby je možné pridať orálne kortikosteroidy (OCS), čo však prináša široké spektrum nežiadúcich účinkov pri ich dlhodobom užívaní.

Lieky sú rozdelené na uvoľňovacie, ktoré pacient užije v prípade zhoršenia symptómov – exacerbácie a kontrolujúce, ktoré pacient užíva pravidelne.

Zoskupenie liekov v závislosti od závažnosti ochorenia sa riadi odporúčaniami GINA z roku 2022[12]. Sú stanovené dva prístupy – dve cesty, akými manažovať liečbu astmy. Cesta 1 je preferovaná u pacientov, pokiaľ je pravdepodobná nízka adhérenca ku každodennej kontrolujúcej liečbe. Zároveň je aj odporúčaná, pokiaľ príznakmi nie sú časté exacerbácie, nakoľko znižuje riziko závažných exacerbácií a nutnosť užívania OCS.

Podrobnosti vid' *Tabuľka 3 a Tabuľka 4.*

Tabuľka 3: Cesta 1

Krok 1	Krok 2	Krok 3	Krok 4	Krok 5
	Symptómy menej, ako 4-5 dní za týždeň.	Symptómy astmy väčšinu dní, alebo zobúdzanie sa s astmou $\geq 1x$ za týždeň	Denne symptómy astmy, alebo zobúdzanie sa s astmou $\geq 1x$ za týždeň a znížená funkcia pľúc	Závažná astma bez dostatočnej kontroly
	podľa potreby ICS - formoterol	Nízko dávková udržiavacia liečba ICS- formoterolom	Stredne dávková udržiavacia liečba ICS- formoterolom. Prípadná krátkodobá liečba OCS ak nie je dostatočne kontrolovaná.	Pridanie LAMA. Zistenie fenotypu astmy. Zváženie vysoko dávkovanej udržiavacia liečby ICS- formoterolom, zváženie biologickej liečby
UVOLŇOVAČ: podľa potreby ICS - formoterol				

Zdroj: [12]

Tabuľka 4: Cesta 2

Krok 1	Krok 2	Krok 3	Krok 4	Krok 5
Symptómy menej, ako 2x za mesiac	Symptómy 2x za mesiac, alebo viac, ale menej, ako 4-5 dní za týždeň.	Symptómy astmy väčšinu dní, alebo zobúdzanie sa s astmou $\geq 1x$ za týždeň	Denne symptómy astmy, alebo zobúdzanie sa s astmou $\geq 1x$ za týždeň a znížená funkcia pľúc	Závažná astma bez dostatočnej kontroly
Užitie ICS vždy, keď je užitý SABA.	Nízko dávková udržiavacia liečba ICS	Nízko dávková udržiavacia liečba ICS-LABA	Stredne/Vysoko dávková udržiavacia liečba ICS-LABA	Pridanie LAMA. Zistenie fenotypu astmy. Zváženie vysoko dávkovanej udržiavacia liečby ICS- formoterolom, zváženie biologickej liečby
UVOLŇOVAČ: podľa potreby SABA				

Zdroj: [12]

Manažment závažnej astmy bez dostatočnej kontroly:

Stanovenie fenotypu astmy je zamerané na potvrdenie, či vylúčenie, že sa jedná o typ 2 zápalu. Typ 2 zápalu je charakterizovaný:

- Množstvom eozinofilov v periférnej krvi $\geq 0,15 \times 10^9/L$, a/alebo
- FeNO ≥ 20 ppb, a/alebo
- Astma je klinicky provokovaná alergénmi.

Nasadenie biologickej liečby:

- Pri dobrom efekte prehodnocovať každých 3-6 mesiacov, postupne znižovať liečbu
 - začať so znižovaním OCS,
 - následne znížiť ICS-LABA na stredne vysoké dávky,
 - prehodnotiť nutnosť biologickej liečby.
- Pri nejasnom efekte prehodnotiť znova o 6-12 mesiacov.
- Pri absencii efektu výmena biologickej liečby za iný typ (pokiaľ je ešte dostupná).
- Pri absencii efektu všetkých biologických liečob:
 - zastaviť biologickú liečbu,
 - prehodnotiť diferenciálnu diagnostiku, inhalačnú techniku, adhérenciu, komorbidity,
 - zvážiť HRCT (pokiaľ už nebolo vykonané),
 - prehodnotiť fenotyp a ďalšie možnosti liečby,
 - ukončiť neefektívnu prídavnú terapiu,
 - neukončovať ICS.

Podľa klinického odborníka existujú pre liečbu astmy národné štandardné diagnostické a terapeutické postupy.

Podľa patientskej organizácie Asthma UK prináša liečba OCS veľa nežiadúcich účinkov. Celkovo liečba pre pacientov s astmou je limitovaná. Mnohí pacienti, ktorí užívajú biologickú liečbu popisujú výrazné skvalitnenie ich života oproti stavu pred jej užívaním. Asthma UK považuje za vhodné sprístupňovať biologickú liečbu širšej skupine pacientov.

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001)[13]

Benralizumab (ďalej len BEN) je protieozinofilová humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka. S vysokou afinitou a špecifitou sa viaže na receptor pre interleukín-5 (IL-5). Patrí teda do skupiny, ktorá sa súhrnne označuje, ako biologická liečba (ďalej len BL).

Komparátory (B0001)[12,13,14,15,16,17]

Za komparátor sa z hľadiska medzinárodných odporúčaní dajú považovať BL anti-IgE: omalizumab (ďalej len OMA), anti-IL dupilumab (ďalej len DUP), anti-TSLP (z angl. thymic stromal lymphopoietin) tezepelumab (ďalej len TEZ) a ďalšie anti-IL-5 mepolizumab (ďalej len MEP) a reslizumab (ďalej len RES).

Na Slovensku sú kategorizované OMA, DUP, MEP a RES.

V Slovenskom podaní držiteľ registrácie nepovažuje ostatné BL za komparátorov. Dôvodí, že zúžil indikačné podmienky podmienkou predchádzajúceho dlhodobého užívania kortikoidov (≥ 6 mesiacov za posledných 12 mesiacov v dávke ≥ 5 mg (zrejme prednizolónu), alebo ekvivalentu). Držiteľ registrácie tvrdí, že indikačné obmedzenia na ostatné BL $\geq 0,3 \times 10^9/l$ eozinofilov sa nedá naplniť pri liečbe OCS.

Stanovisko NIHO:

DUP, MEP a RES sú relevantné komparátory pri indikácii o akú žiada DR.

Aby bol relevantným komparátorom iba PLA, je nutné zúžiť navrhovanú populáciu o pacientov, ktorí by mohli dostávať niektorí z komparátorov.

Odôvodnenie:

OCS preukázateľne znižuje hladinu eozinofilov, čo však neznamená, že všetci pacienti s OCS budú mať hladinu eozinofilov $< 0,3 \times 10^9/l$. Svoje tvrdenie, že s OCS nie je možné mať hladinu eozinofilov v krvi nad $0,3 \times 10^9/l$ DR nedokazuje.

DUP, MEP a RES majú indikačné obmedzenie striktnejšie v tom, že konkrétne definuje nedostatočne kontrolovanú astmu:

- znížená funkcia pľúc (FEV1 menej ako 80% referenčnej hodnoty)
- výskyt 4 (u RES iba 2) alebo viacerých klinicky závažných exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevy pohotovosti)

Navyše majú podmienku hladiny eozinofilov $\geq 0,3 \times 10^9/l$ hodnotenú 3 rôznymi meraniami, pričom minimálne 1 meranie bolo vykonané v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov.

Všetky tieto parametre je teda nutné v indikačnom obmedzení pre BEN zakomponovať, pokiaľ má v jeho výslednej populácii byť relevantným komparátorom iba PLA.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [12,13,14,15,16,17]

BEN sa podáva subkutánnou injekciou. Injekcia sa má podávať do stehna alebo brucha. Pacienti si môžu aplikovať liek sami po vyškolení v technike podávania subkutánnej injekcie. Ak podáva injekciu zdravotnícky pracovník alebo ošetrovateľ, môže sa podať aj do nadlaktia.

- Prvá aplikácia BEN prebieha v odbornej ambulancii.
- BEN sa aplikuje ako 1 injekcia každých 8 týždňov, prvé 3 dávky každé 4 týždne.

Komparátory zo skupiny biologických liečob, ktorými sú OMA, DUP a MEP sú podávané rovnakým spôsobom, teda subkutánnou injekciou, ktorú si pacient po zaškolení môže aplikovať sám. RES je podávaný, ako intravenózna infúzia.

- OMA sa aplikuje, ako 1-4 injekcie každých 2, alebo 4 týždne v závislosti od hmotnosti pacienta a východiskovej hodnoty IgE nameranej pred začatím liečby.
- DUP sa aplikuje, ako 1 injekcia, každé 2 týždne. Úvodná dávka je zložená z 2 injekcií.
- MEP sa aplikuje, ako 1 injekcia, každé 4 týždne.
- RES sa aplikuje intravenóznou infúziou v zdravotníckom zariadení každé 4 týždne.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [18]

Liek Fasentra s liečivom BEN bol registrovaný v EMA pod číslom EMEA/H/C/004433 dňa 18. 1. 2018. Podľa súčasnej verzie registrácie je indikovaný:

- ako prídavná udržiavacia liečba dospelým pacientom so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β -agonistami.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [2]

Dospelí pacienti s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe GSAMP od GINA, ktorí spĺňajú všetky podmienky:

- Astma je nedostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β -agonistami.
- Počet eozinofilov v periférnej krvi je $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov.
- Počet eozinofilov v periférnej krvi bol $\geq 0,3 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi.
- Užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov.

Ak nedôjde po prvých 4 mesiacoch liečby k zníženiu dávky užívaných systémových kortikosteroidov, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ALG, TRN.

Indikácia navrhovaná DR je zúžením indikácie podľa EMA.

Navrhovaná indikácia zahŕňa časť pacientov s nekontrolovanou eozinofilnou astmou, ktorí v súčasnosti nemajú hradenú BL (pacienti s hladinou eozinofilov $\geq 0,15 \times 10^9/L$ a $< 0,3 \times 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov a s > 1 exacerbáciou astmy za posledných 12 mesiacov a pacienti s < 2 exacerbáciami astmy za posledných 12 mesiacov) a časť pacientov, ktorí majú hradenú

BL (pacienti s ≥ 2 exacerbáciami astmy za posledných 12 mesiacov a hladinou eozinofilov $> 0,3 \times 10^9/L$). Pre prvú časť pacientov v súčasnosti nie je komparátorom žiadna BL, pre druhú časť pacientov je komparátorom BL MEP, DUP a RES.

Podľa klinického odborníka je BEN určený pre pacientov so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými ICS a LABA.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [2, 19,20]

BEN je hrađený v Anglicku so zľavou, ktorá nie je verejná.

BEN je hrađený v Česku za maximálnu sumu 48 734 Kč . Ďalšie zľavy sú možné na úrovni zdravotných poisťovní.

Držiteľ registrácie žiada o úhradu na úrovni 2105,64 € pre liek Fasenra 30 mg, čo predstavuje prepočet navrhovanej úradne určenej ceny lieku na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

BEN má slúžiť, ako prídavná terapia ku kombinovanej inhalačnej terapii ICS+LABA. Má znižovať frekvenciu exacerbácií astmy a znižovať, nutnú dávku OCS, ktoré majú mnoho nežiadúcich účinkov.

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

BEN preukázal v štúdiách CALIMA, SIROCCO a ANDHI voči PLA štatisticky významné zníženie počtu exacerbácií astmy za rok. BEN v štúdiu ZONDA preukázal oproti PLA vyšší potenciál na zníženie dávky OCS pri udržaní kontrolovanej astmy. Účinnosť voči ďalším relevantným komparátorom nebola preukázaná.

Pomer rizika bol v štúdiu CALIMA pre podávanie á4T 0,64 (CI 0,49 – 0,85) a pre á8T 0,72 (CI 0,54 – 0,95). Pre štúdiu SIROCCO bol pomer rizika 0,55 (CI 0,42 – 0,71), resp. 0,49 (0,37 – 0,64). Pre štúdiu ANDHI bol pomer rizika 0,51 (CI 0,39 – 0,65). V štúdiu ZONDA BEN preukázal väčšiu redukciu v dávke OCS pri udržaní kontrolovanej astmy, ako PLA. Pri dávke á4T sa dávka OCS redukovala o 75% (medián, CI 50 – 83,3), v dávkovaní á8T o 75% (medián, CI 60 – 87,5) a pri PLA dosiahli medián redukcie dennej dávky OCS 25% (CI 0 – 33,3).

V bezpečnostných parametroch vo všetkých štúdiách neboli pozorované významné rozdiely vo výskyte SAE, alebo AE u BEN v porovnaní s PLA.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Počet exacerbácií astmy za rok:

Za exacerbáciu astmy sa považuje

- nutnosť užívať systémové kortikoidy po dobu >3 dní, alebo navýšiť ich dávku,
- návšteva pohotovosti a podanie kortikoidov, alebo
- hospitalizácia.

Ročný počet exacerbácií je prepočítaný z obdobia sledovania konkrétneho pacienta.

Redukcia dennej dávky orálnych kortikosteroidov:

Percento o koľko bola nižšia dávka OCS pri vyhodnotení štúdie oproti dávke OCS v čase randomizácie.

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Zahnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s astmou, u ktorých bol podávaný BEN a niektorý z komparátorov. Boli nájdené štúdie jedine s PLA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 4 štúdie vid' Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01914757	CALIMA	BENá4T/ BENá8T	PLA	(425:441):440	3/2016
NCT01928771	SIROCCO	BENá4T/ BENá8T	PLA	(400:398):407	4/2016
NCT02075255	ZONDA	BENá4T/ BENá8T	PLA	(72:73):75	8/2016
NCT03170271	ANDHI	BEN	PLA	431:229	10/2020

Zdroj: [21, 22, 23, 24]

Popis klinických štúdií CALIMA, SIROCCO, ZONDA a ANDHI [21,22,23,24]

Základná charakteristika štúdií:

Štúdie CALIMA a SIROCCO boli dvojito zaslepené multicentrické štúdie fázy 3 s dvoma intervenčnými ramenami a jedným ramenom s placebom. V intervenčných ramenách bol podávaný BEN buď každé 4 týždne v jednom ramene, alebo každých 8 týždňov v druhom ramene. Hlavným ukazovateľom bola ročná miera exacerbácií astmy u pacientov, ktorí mali vstupnú hladinu eozinofilov $\geq 0,3 \cdot 10^9/L$.

Štúdia ZONDA bola dvojito zaslepená multicentrická štúdia fázy 3 s dvoma intervenčnými ramenami a jedným ramenom s placebom. V oboch intervenčných ramenách bol podávaný BEN každé 4 týždne pri prvých 3 aplikáciách a následne sa v jednom ramene pokračovalo v 4-týždňovej frekvencii a v druhom v 8-týždňovej. Hlavným ukazovateľom bola redukcia dennej dávky orálnych kortikosteroidov v 28. týždni od začatia štúdie.

Štúdia ANDHI bola štúdia fázy 3 rozdelená na dve fázy. Prvá fáza v trvaní 24 týždňov bola dvojito zaslepená multicentrická s intervenčným ramenom BEN a s kontrolným PLA ramenom. V druhej fáze všetci pacienti dostávali BEN. Hlavným ukazovateľom bola ročná miera exacerbácií astmy prepočítaná z prvých 24 týždňov štúdie.

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované spoločnosťou AstraZeneca.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdií boli zaradení pacienti vo veku od 12 do 85 rokov (ZONDA a ADHI od 18 do 75 rokov) s astmou a vysokými dávkami LABA a ICS.

Zo štúdií boli vyradení pacienti, ktorí mali klinicky relevantné pľúcne ochorenie iné, ako astma. Boli vyradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia, ktoré mohlo ovplyvniť výsledky, alebo pravdepodobnosť, že pacient dokončí štúdiu. Taktiež boli vyradení pacienti s akútnou infekciou. Zo štúdie ZONDA boli vylúčení pacienti, ktorí mali OCS v dávke ≤ 5 mg prednisolonu/deň. Zo štúdie ADHI boli vylúčení súčasní, aj minulí fajčiari.

Opis populácie

Priemerný vek v štúdiách bol 48,8 – 52,8 rokov. Zastúpenie žien bolo 60,8 – 66,1%. V štúdi ADHI malo 66,4% pacientov vstupnú hladinu eozinofilov $\geq 0,3 \cdot 10^9/L$.

4.2.3. Výsledky

Morbidity (D0005, D0006, D0011) [21,22,23,24]

V štúdi CALIMA mali pacienti s BEN v dávkovaní po štyroch týždňoch pomer rizika oproti placebo 0,64 (CI 0,49 – 0,85) a v dávkovaní po 8 týždňoch 0,72 (CI 0,54 – 0,95). BEN v oboch dávkach preukázal štatisticky významne lepší účinok, než PLA (vid' Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Počet exacerbácií astmy za rok, hodnotené v 56. týždni, štúdia CALIMA (priemer najmenších štvorcov)

	BEN á4T	BEN á8T	PLA
Počet exacerbácií za rok (CI)	0,6 (0,48 – 0,74)	0,66 (0,54 – 0,82)	0,93(0,77 – 1,12)
Pomer rizík vs. PLA (CI)	0,64 (0,49 – 0,85)	0,72 (0,54 – 0,95)	1

V štúdií SIROCCO mali pacienti s BEN v dávkovaní po štyroch týždňoch pomer rizika oproti placebo 0,55 (CI 0,42 – 0,71) a v dávkovaní po 8 týždňoch 0,49 (CI 0,37 – 0,64). BEN v oboch dávkach preukázal štatisticky významne lepší účinok, než PLA (viď Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Počet exacerbácií astmy za rok, hodnotené v 48. týždni, štúdia SIROCCO (priemer najmenších štvorcov)

	BEN 4T	BEN 8T	PLA
Počet exacerbácií za rok (CI)	0,73 (0,60 – 0,89)	0,65 (0,53 – 0,80)	1,33(1,12 – 1,58)
Pomer rizík vs. PLA (CI)	0,55 (0,42 – 0,71)	0,49 (0,37 – 0,64)	1

Zdroj: [22]

V štúdií ZONDA dosiahli pacienti s BEN v dávkovaní po štyroch týždňoch medián redukcie dennej dávky OCS 75% (CI 50 – 83,3) a v dávkovaní po 8 týždňoch 75% (60 – 87,5). Pacienti s PLA dosiahli medián redukcie dennej dávky OCS 25% (CI 0 – 33,3). BEN v oboch dávkach preukázal lepší účinok, než PLA (viď Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Redukcia dennej dávky OCS, štúdia ZONDA

	BEN 4T	BEN 8T	PLA
Medián percenta redukcie dávky OCS (CI)	75 (50 – 83,3)	75 (60 – 87,5)	25(0 – 33,3)
Počet pacientov, ktorí dosiahli mieru redukcie (%)			
≥90%	24 (33,3)	27 (37,0)	9 (12,0)
≥75%	38 (52,8)	37 (50,7)	15 (20,0)
≥50%	48 (66,7)	48 (65,8)	28 (37,3)
>0%	55 (76,4)	58 (79,5)	40 (53,3)
0%, alebo dávka navýšená	17 (23,6)	15 (20,5)	35 (46,7)

Zdroj: [23]

V štúdií ANDHI mali pacienti s BEN pomer rizík oproti placebo 0,51 (CI 0,39 – 0,65). BEN preukázal štatisticky významne lepší účinok, než PLA (viď Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Počet exacerbácií astmy za rok, hodnotené v 24. týždni, štúdia ANDHI

	BEN	PLA
Počet exacerbácií za rok (CI)	0,94 (0,79 – 1,12)	1,86 (1,54 – 2,24)
Pomer rizík vs. PLA (CI)	0,51 (0,39 – 0,65)	1

Zdroj: [24]

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

Bezpečnosť BEN bola hodnotená na základe klinických štúdií CALIMA, SIROCCO, ZONA a ANDHI, ktoré sú popísané bližšie v časti 4.2.2

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V štúdií CALIMA, SIROCCO, ZONDA a ANDHI nebol identifikovaný významný rozdiel vo výskyte SAE, alebo AE medzi ramenami BEN a PLA. Najčastejším AE bola nazofaryngitída (viď Tabuľka 10, Tabuľka 11: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdií SIROCCO Tabuľka 11, Tabuľka 12 a Tabuľka 13).

Tabuľka 10: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdií CALIMA

	BEN á4T	BEN á8T	PLA
SAE			
Počet pacientov s SAE	46/438 (10.50%)	41/428 (9.58%)	61/440 (13.86%)
SAE s výskytom nad 1%			
Astma, ako SAE	21/438 (4.79%)	19/428 (4.44%)	23/440 (5.23%)
AE			
Počet pacientov s AE inými, ako SAE	244/438 (55.71%)	232/428 (54.21%)	264/440 (60.00%)
AE s výskytom nad 10%			
Bronchitída	40/438 (9.13%)	45/428 (10.51%)	54/440 (12.27%)
Nazofaryngitída	90/438 (20.55%)	82/428 (19.16%)	92/440 (20.91%)
Astma	50/438 (11.42%)	32/428 (7.48%)	52/440 (11.82%)

Zdroj: [21]

Tabuľka 11: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdií SIROCCO

	BEN á4T	BEN á8T	PLA
SAE			
Počet pacientov s SAE	51/403 (12.66%)	54/394 (13.71%)	58/407 (14.25%)
Počet pacientov s SAE s výskytom nad 1%			
Astma, ako SAE	23/403 (5.71%)	24/394 (6.09%)	32/407 (7.86%)
AE			
Počet pacientov s AE inými, ako SAE	214/403 (53.10%)	199/394 (50.51%)	219/407 (53.81%)
AE s výskytom nad 10%			
Nazofaryngitída	47/403 (11.66%)	47/394 (11.93%)	49/407 (12.04%)
Astma	48/403 (11.91%)	27/394 (6.85%)	60/407 (14.74%)

Zdroj: [22]

Tabuľka 12: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdií ZONDA

	BEN á4T	BEN á8T	PLA
SAE			
Počet pacientov s SAE	7/72 (9.72%)	7/73 (9.59%)	14/75 (18.67%)
Počet pacientov s SAE s výskytom nad 3%			
Pneumónia	0/72 (0.00%)	2/73 (2.74%)	3/75 (4.00%)
Astma, ako SAE	3/72 (4.17%)	1/73 (1.37%)	4/75 (5.33%)
AE			
Počet pacientov s AE inými, ako SAE	34/72 (47.22%)	34/73 (46.58%)	49/75 (65.33%)
AE s výskytom nad 10%			
Nazofaryngitída	11/72 (15.28%)	12/73 (16.44%)	15/75 (20.00%)
Bronchitída	5/72 (6.94%)	8/73 (10.96%)	12/75 (16.00%)
Astma	6/72 (8.33%)	1/73 (1.37%)	14/75 (18.67%)

Zdroj: [23]

Tabuľka 13: Výskyt SAE a AE u pacientov v štúdií ANDHI

	BEN	PLA
SAE		
Počet pacientov s SAE	23/427 (5.39%)	25/229 (10.92%)
Počet pacientov s SAE s výskytom nad 1%		
Astma, ako SAE	9/427 (2.11%)	9/229 (3.93%)
AE		

Počet pacientov s AE inými, ako SAE	136/427 (31.85%)	78/229 (34.06%)
V štúdií nebol pozorovaný AE s výskytom nad 10%		

Zdroj: [24]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [13]

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.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

BEN preukázal v štúdiách CALIMA, SIROCCO a ANDHI voči PLA štatisticky významné zníženie počtu exacerbácií astmy za rok. BEN v štúdií ZONDA preukázal oproti PLA vyšší potenciál na zníženie dávky OCS pri udržaní kontrolovanej astmy.

Pomer rizika bol v štúdií CALIMA pre podávanie 4T 0,64 (CI 0,49 – 0,85) a pre 8T 0,72 (CI 0,54 – 0,95). Pre štúdiu SIROCCO bol pomer rizika 0,55 (CI 0,42 – 0,71), resp. 0,49 (0,37 – 0,64). Pre štúdiu ANDHI bol pomer rizika 0,51 (CI 0,39 – 0,65). V štúdií ZONDA BEN preukázal väčšiu redukciu v dávke OCS pri udržaní kontrolovanej astmy, ako PLA. Pri dávke 4T sa dávka OCS redukovala o 75% (medián, CI 50 – 83,3), v dávkovaní 8T o 75% (medián, CI 60 – 87,5) a pri PLA dosiahli medián redukcie dennej dávky OCS 25% (CI 0 – 33,3).

V bezpečnostných parametroch vo všetkých štúdiách neboli pozorované významné rozdiely vo výskyte SAE, alebo AE u BEN v porovnaní s PLA. Porovnania v ukazovateľoch kvality života neboli dostupné.

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované firmou AstraZeneca.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Jedinou otázkou v rámci internej validity bolo združovanie pacientov v štúdiách CALIMA a SIROCCO do podskupín. Skupina hodnotiaca dôkazy pre anglický NICE konštatuje, že združovanie pacientov v predmetných štúdiách bolo vykonané správne. Ďalej konštatuje, že nie je isté, z čoho vyplýva rozdielna veľkosť prínosu v týchto dvoch štúdiách.

Externá validita

Dávkovanie BEN v štúdiách SIROCCO a CALIMA bolo rozdielne oproti dávkovaniu, ktoré je predmetom tohto podania. V štúdií ZONDA iba jedno intervenčné rameno malo predpísané dávkovanie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia.

V dôsledku exkluzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako bol pozorovaný v štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s iným ochorením pľúc, či iným ochorením, ktoré by mohlo podľa investigátora štúdie mať vplyv na priebeh štúdie.

Všetky štúdie porovnávali liečivo BEN s PLA, ktorý je relevantným komparátorom iba pre časť populácie, o ktorú žiada DR. Pre pacientov, ktorí majú aktuálnu hladinu eozinofilov $<0,3 \times 10^9/l$. Viac v stati 3.2.4. Nepriame porovnanie na etablovanie účinnosti BEN s MEP, DUP a RES nebolo dodané.

Štúdie považuje NIHO za dostatočne externe validné pre stanovenie efektu liečby BEN.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematickeho prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

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

BEN preukázal klinický prínos voči BSC vo výške ■■■ QALY.

BEN dosahuje voči BSC ICUR vo výške 90739 € / 1 QALY. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Fasentra maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2105,64 €.

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

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický Markov model.

Model pre BEN predstavuje celkovo 15 stavov - 7 párových stavov a stav smrti (viď Tabuľka 14). Za párový stav je považovaný taký, ktorý má podstav bez exacerbácie a podstav exacerbácie. Predpokladá sa, že pacient môže mať iba 1 exacerbáciu za cyklus. V 16. týždni dochádza k stanoveniu, či pacienti odpovedajú na liečbu BEN, alebo nie. V 28. týždni časť pacientov úplne vysadí OCS.

Tri párové stavy predstavujú pacientov užívajúcich OCS – pacienti do 16 týždňov od začiatku liečby užívajúci BEN, pacienti s odpoveďou na liečbu BEN po 16. týždni a pacienti bez odpovede po 16. týždni neužívajúci BEN, alebo pacienti, ktorí BEN vysadili. Dva párové stavy predstavujú pacientov, ktorí neužívajú OCS – pacienti s BEN po 28. týždni, ktorí odpovedali na liečbu a pacienti bez BEN po 28. týždni. Model predpokladá, že v 28. týždni časť pacientov prestane užívať OCS. A to rovnaký podiel medzi pacientmi, ktorí odpovedali na liečbu BEN a ktorí neodpovedali na liečbu BEN a neužívajú ho. V ramene s komparátorom je toto percento výrazne nižšie. Model pre štandardnú starostlivosť má stav smrti a dva párové stavy – pacienti užívajúci OCS a pacienti, neužívajúci OCS.

Prechodové pravdepodobnosti sú prepočítané na cyklus z ročnej miery exacerbácií a z odpovede na liečbu, pričom presuny medzi jednotlivými stavmi sa riadia výsledkami, ktoré podľa DR pochádzajú zo štúdií ZONDA, SIROCCO a CALIMA.

Do stavu smrti je možné prejsť z každého stavu na základe špecifickej mortality pacientov s astmou a následne na základe všeobecnej mortality populácie.

Pre modelovanie bol použitý celoživotný horizont a dĺžku jedného cyklu predstavujú 4 týždne.

Tabuľka 14: Stav v Markovom modeli

Rameno	Číslo stavu	Popis stavu	trvanie	párový stav
intervencie	1	Pacienti užívajúci OCS, ktorí začali užívať BEN, ale ešte nebola vyhodnotená jeho účinnosť (do 16. týždňa)	Od 1.-16. týždňa	áno
intervencie	2	Pacienti užívajúci OCS, ktorí odpovedali na liečbu BEN	Od týždňa 16 – koniec	áno
intervencie	3	Pacienti užívajúci OCS, ktorí neodpovedali na liečbu BEN v 16. týždni, alebo ktorí vysadili BEN z iného dôvodu	Po týždni 1 – koniec	áno
intervencie	4	Pacienti neužívajúci OCS, ktorí odpovedali na liečbu BEN (vysadili OCS 28. týždeň)	Od týždňa 28 – koniec	áno
intervencie	5	Pacienti neužívajúci OCS, ktorí neodpovedali na liečbu BEN (vysadili OCS 28. týždeň)	Od týždňa 28 – koniec	áno
komparátora	6	Pacienti užívajúci OCS na BSC	Od týždňa 1 – koniec	áno
komparátora	7	Pacienti neužívajúci OCS na BSC (vysadili OCS 28. týždeň)	Od týždňa 28 – koniec	áno
	8	Stav smrti	Po týždni 1 – koniec	nie

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**.

Vzťahy medzi jednotlivými stavmi v Markovom modeli pre BEN a pre komparátora sú nastavené zmysluplne.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu [2,27]

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá DR 51,0 roka (prebrané zo štúdie ZONDA). Zvolený bol doživotný časový horizont a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s podielom žien 61,4% (prebrané zo štúdie ZONDA).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**.

ERG anglického NICE spochybnilo priemerný vek pacientov začínajúcich liečbu ťažkej astmy. Priemerný vek dospelých pacientov v Spojenom kráľovstve s ťažkou astmou je 44,9 rokov. Nedisponujeme údajmi za Slovenskú republiku pre podskupinu pacientov užívajúcich OCS, preto nastavenie DR, ktoré pochádza zo štúdie ZONDA akceptujeme.

5.2.3. Údaje o účinnosti [2,25,26,27]

Účinnosť je v modeli definovaná prechodovými pravdepodobnosťami v rámci rôznych stavov a to predovšetkým podielom pacientov, ktorí:

- **prejdú zo stavu bez exacerbácie do stavu s exacerbáciou** v každom cykle
 - je vypočítaný z ročnej miery exacerbácie
 - konkrétny typ exacerbácie (krátkodobé navýšenie CS, návšteva pohotovosti, alebo hospitalizácia - každej zodpovedá iná disutilita) je určený iným rozloženým pravdepodobnosťami pre každý stav
- **odpovedajú na liečbu** v 16. týždni

- **prestanú užívať OCS** v 28. týždni
- **prerušia liečbu BEN** (presunú sa zo stavu 1, alebo 2 do stavu 3) v každom cykle

Prechod zo stavu bez exacerbácie do stavu exacerbácie:

Stavy v predloženom modeli majú prechodové pravdepodobnosti odvodené od nasledovných ročných mier exacerbácií:

- u pacientov užívajúcich OCS, ktorí začali užívať BEN, ale ešte nebola vyhodnotená jeho účinnosť (do 16. týždňa) je 0,54 (stav 1)
- u pacientov užívajúcich OCS, ktorí odpovedali na liečbu BEN je 0,28 (stav 2)
- u pacientov užívajúcich OCS, ktorí neodpovedali na liečbu BEN je 1,83 (stav 3)
- u pacientov neužívajúcich OCS, ktorí odpovedali na liečbu BEN je 0,84 (stav 4)
- u pacientov neužívajúcich OCS, ktorí neodpovedali na liečbu BEN je 1,83 (stav 5)
- u pacientov užívajúcich OCS na BSC je 1,83 (stav 6)
- u pacientov neužívajúcich OCS na BSC je 1,85 (stav 7).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedené hodnoty, z ktorých sú vypočítané prechodové pravdepodobnosti **neakceptujeme**. Vysvetlenie nasleduje:

- DR predpokladá, že pacienti, u ktorých sa ešte neprejavil účinok BEN budú mať nižšiu ročnú mieru exacerbácií (stav 1), ako pacienti ktorí neodpovedali na liečbu (stav 3), alebo ako pacienti na BSC. Tento predpoklad je neodôvodnený.
- DR predpokladá, že ročná miera exacerbácií u pacientov s odpoveďou na BEN (stav 2) je 0,28. Táto hodnota ročnej miery exacerbácií nie je dohľadateľná v štúdiách, z ktorých má pochádzať. Je neodôvodniteľne nízka.
- DR odvodzuje ročnú mieru exacerbácií pre stavy 3, 5, 6 a 7 zo štúdie ZONDA, ktorá bola dizajnovaná na znižovanie dávky OCS a nie na stanovenie ročnej miery exacerbácií:
 - Stanovenie miery exacerbácií bol až 10. sekundárnym ukazovateľom v štúdi ZONDA.
 - Štúdia ZONDA bola dizajnovaná tak, že v ramenách s BEN i s PLA boli znižované OCS postupne. Veľká časť pacientov, ktorí užívali PLA mala exacerbáciu, keď ich astma prestala byť kontrolovaná. Podobný postup nemožno očakávať v klinickej praxi.
 - Hlavným ukazovateľom štúdií SIROCCO a CALIMA bolo stanovenie ročnej miery exacerbácií. V štúdií boli zaradení aj pacienti s OCS aj bez nich. Hodnoty v štúdií viď časť 4.2.3.

Preferované nastavenie NIHO:

Pacienti v stavoch 1, 3, 5, 6 a 7 majú nastavenú hodnotu ročnej miere exacerbácie na 1,13.

Pacienti v stavoch 2 a 4 majú nastavenú hodnotu ročnej miere exacerbácie na 0,66.

Odôvodnenie:

Hodnoty ročnej miere exacerbácie je najvhodnejšie prebrať zo štúdií, ktoré boli na jej stanovenie dizajnované, teda zo štúdií SIROCCO a CALIMA. V oboch bol podobný počet pacientov vo všetkých ramenách. Použité hodnoty predstavujú aritmetický priemer mediánových hodnôt predmetných ramien (priemer PLA ramena SIROCCO a CALIMA a priemer ramien BEN á 4T a á 8T oboch štúdií).

Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o +1 311 €/QALY.

Podiel pacientov, ktorí v 16. týždni odpovedajú na liečbu:

Podiel pacientov, ktorí v 16. týždni odpovedia na liečbu je v modeli nastavená na 79,17 %. Podľa DR je odvodená zo štúdie ZONDA [2, tabuľka 17].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedenú hodnotu **neakceptujeme**.

Uvedená hodnota nie je nikde dohľadateľná v štúdi ZONDA.

Ako vyplýva zo štúdie ZONDA, v 28. týždni dosiahlo akúkoľvek redukciu dávky OCS 77,93% (113 z 145) pacientov užívajúcich BEN (viď Tabuľka 8). Zo štúdie nevyplýva hodnota redukcie v 16. týždni tak, ako DR navrhuje prehodnotenie účinnosti BEN v navrhovanej indikácii.

Preferované nastavenie NIHO:

Nastavenie hodnoty odpovede na 77,93%. Táto hodnota môže nadhodnotiť účinok BEN. Výraznou limitáciou je, že táto hodnota pochádza z 28. týždňa sledovania štúdie ZONDA a v modely sa aplikuje už v 16. týždni. Čiastočne sa dá odôvodniť predpokladom, že pacientom znižovanie dávky v 28. týždni začalo už skôr, napríklad pred 16. týždňom. Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o -470 €/QALY.

Podiel pacientov, ktorí v 28. týždni prestanú užívať OCS:

Podiel pacientov, ktorí v 28. týždni prestanú užívať OCS je stanovený pre všetkých pacientov, ktorí začali užívať BEN (teda respondérov aj nerespondérov, teda stav 2 a 3) na 62,9%. Podľa DR je odvodená zo štúdie ZONDA [2, tabuľka 17].

Podiel pacientov, ktorí v 28. týždni prestanú užívať OCS je stanovený pre všetkých pacientov, ktorí sú na BSC (teda stav 6) na 28,6%. Podľa DR je odvodená zo štúdie ZONDA [2, tabuľka 17].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedené hodnoty **neakceptujeme**.

Hodnoty uvedené DR nie sú nikde dohľadateľné v štúdii ZONDA. V štúdii ZONDA sa nachádzajú hodnoty percenta pacientov s redukciami dávky o $\geq 90\%$ (viď 4.2.3, Tabuľka 8). DR uvádza vo FER [2, tabuľka 18] hodnoty podielu pacientov s redukciami OCS na nulu 30,1% pre BEN a 10,7% pre PLA. Tieto hodnoty sa zdajú vzhľadom k hodnotám (viď Tabuľka 8) hodnoverné.

Nesúhlasíme s aplikáciou tej istej hodnoty pre pacientov s odpoveďou na BEN a bez odpovede na BEN (stav 2 a 3) To, že pacienti (v stave 3) 16 týždňov užívali BEN a následne ho užívať prestali pretože naň nemali odpoveď im nedáva rovnakú pravdepodobnosť na úplné vysadenie OCS, ako u pacientov, ktorí užívajú BEN a majú naň odpoveď.

Preferované nastavenie NIHO:

NIHO považuje za najhodnovernejšie aplikovať pre stav 2 hodnotu 30,1% a pre stavy 3 a 6 hodnotu 10,7%.

Aplikovať u pacientov, ktorí nemali odpoveď na liečbu BEN (stav 3) takú istú prechodovú pravdepodobnosť, ako u pacientov, ktorí neužívajú BEN (stav 6).

Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o +12 037 €/QALY.

Poznámka: Pre aplikáciu 2. bodu bolo nutné v modely v stĺpcoch P a V vymeniť hodnotu „ $\$15$ “ za hodnotu „Standard Care - Markov! $\$15$ “. Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o +9 486 €/QALY.

Miera prerušenia liečby:

DR nastavil ročnú mieru prerušenia liečby na 13,4 %. Odvodzuje ju zo štúdie Caminati et al. [25], ktorá sumarizuje dáta o miere prerušení 13 štúdií zbierajúcich údaje o liečbe OMA. Jedná sa zbery dát z rôznych registrov, teda tzv. real world evidence (RWE). V štúdii Caminati et al. bola priemerná miera prerušenia vypočítaná na 17,5%. DR ďalej znížil toto percento o 23,53% ($13,4 = 17,5 \times (1 - 0,2353)$), nakoľko taký bol podiel pacientov, ktorí podľa Caminati et al. prerušili liečbu pre nedostatočnú účinnosť OMA. DR uvádza, že tento aspekt je zachytený v modely na inom mieste (po 16 týždňoch liečby podiel pacientov, ktorý odpovedajú na liečbu).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Hodnotu miery ročného prerušenia liečby, ako ho nastavil DR **neakceptujeme**.

Štúdia Caminati et al. hovorí o priemernej miere prerušenia, nie o priemernej ročnej miere prerušenia. Štúdie zahrnuté v Caminati et al. mali rôznu dĺžku sledovania a niektoré trvali výrazne dlhšie, ako jeden rok. Teda priemerná hodnota miery prerušenia 17,5% zahrňuje aj pacientov, ktorí boli sledovaný dlhšie, ako 1 rok a teda ročnú mieru prerušenia majú nižšiu.

K uvedenému aspektu sa vyjadruje aj ERG anglického NICE, v ktorého stanovisku sa uvádza [27, str. 475], že hodnota, ktorú použil DR (v anglickom podaní to bolo 11,8%) považujú za neprimerane vysokú. Preferujú použiť hodnotu 10,2%, čo predstavuje priemer z registračných štúdií.

Preferované nastavenie NIHO:

NIHO sa stotožňuje s názorom NICE a považuje za primeranejšie nastaviť ročnú mieru prerušenia liečby na 10,2%. Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o +5 582 €/QALY.

5.2.4. Mortalita

Mortalita sa vypočítava na základe všeobecnej mortality v populácii váženej podľa zastúpenia pohlaví a na základe mortality špecifickej pre astmu.

Mortalita špecifická pre astmu sa aplikuje na pacientov, ktorí sú v stave exacerbácie. DR podľa veku aplikuje mortalitu podľa obrázku (viď Obrázok 1). Ako zdroj uvádza dokument z roku 2014 „Why asthma still kills, The National Review of Asthma Deaths“ [28].

Obrázok 1: Úmrtia po hospitalizácii v súvislosti s astmou

Vek	Celkový počet prijatí pre astmu	30 dňová mortalita	Pravdepodobnosť smrti po prijatí do nemocnice s astmou	OR vs vek 18-44
18 – 44	2,354	4	0.0017	1.00
45 – 54	1,536	3	0.0020	1.15
55-64	1,437	6	0.0042	2.46
65-100	5,799	148	0.0255	15.39
Spolu	11,126	161	0.0145	

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Stanovenie všeobecnej mortality **akceptujeme** s výhradou.

- DR v nastavení modelu aplikoval mortalitu zo stĺpca „Pravdepodobnosť smrti po prijatí do nemocnice s astmou“ (viď Obrázok 1) na všetkých pacientov v stave exacerbácie. Aj na tých, o ktorých nepredpokladá, že budú hospitalizovaní. DR predpokladá, že podľa konkrétneho stavu exacerbácie iba 3,63% - 18,92% pacientov s exacerbáciou bude hospitalizovaných. Toto nastavenie predpokladá, že pacienti s exacerbáciou, ktorých stav nevyžadoval hospitalizáciu budú umierať s rovnakou pravdepodobnosťou, ako tí, ktorých stav si vyžiadal hospitalizáciu. Tento predpoklad neodôvodnene navyšuje úmrtnosť.
- DR uvádza, že uvedené hodnoty (viď Obrázok 1) pochádzajú z dokumentu [28]. V predmetnom dokumente uvedené hodnoty nie sú dohľadateľné.
- ERG anglického NICE použilo pre stanovenie mortality v spojitosti s hospitalizáciou pre astmu [27, str. 472] dokument Adult Asthma Audit Report [29], ktorý predstavuje výsledky národného auditu za mesiace september a október 2016. Do prieskumu bolo zaradených 4 528 pacientov hospitalizovaných pre astmu. Zo zmienovaných pacientov zomrelo celkovo 33. Toto číslo predstavuje zhruba polovicu mortality, ktorú udáva DR.

Uvedené skutočnosti, predovšetkým aplikácia mortality špecifickej pre astmu (rovnako na všetkých pacientov v exacerbácii) podľa názoru NIHO generujú miernu neistotu vo výslednej hodnote ICER.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil utility zo štúdií ZONDA pre stavy s OCS a zo štúdií SIROCCO a CALIMA pre stavy bez OCS (viď stĺpec „základná utilita“ Tabuľka 15). DR ďalej užíva dekrement k utilite pri pacientoch, ktorí užívajú OCS (viď stĺpec „Disutilita za užívanie OCS“ Tabuľka 15) pre nežiadúce účinky OCS. Jedná sa o spriemerované hodnoty pre rôzne dávky OCS a pre rôzne nežiadúce účinky.

DR aplikuje úpravu utilít podľa veku po vekových kohortách.

U pacientov v exacerbácii je použitá disutilita -0,1 pri návšteve pohotovosti a krátkodobom navýšení CS a disutilita -0,2 pri hospitalizácii.

Tabuľka 15: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Základná utilita	Disutilita za užívanie OCS	Celková utilita	
			Do 28. týždňa	Po 28. týždni
Pacienti užívatelia OCS, ktorí začali užívať BEN, ale ešte nebola vyhodnotená jeho účinnosť (do 16. týždňa)	0.7920	-0.1001	0,6919	N/A
Pacienti užívatelia OCS, ktorí odpovedali na liečbu BEN	0.8340	Do 28. týždňa -0.1001 Po 28. týždni -0.0602	0,7339	0,7738
Pacienti užívatelia OCS, ktorí neodpovedali na liečbu BEN v 16. týždni, alebo ktorí vysadili BEN z iného dôvodu	0.7220	Do 28. týždňa -0.1002 Po 28. týždni -0.0824	0,6218	0,6396
Pacienti neužívatelia OCS, ktorí odpovedali na liečbu BEN (vysadili OCS 28. týždeň)	0.8683	0	N/A	0.8683
Pacienti neužívatelia OCS, ktorí neodpovedali na liečbu BEN (vysadili OCS 28. týždeň)	0,846	0	N/A	0,846
Pacienti užívatelia OCS na BSC	0.7220	Do 28. týždňa -0.1002 Po 28. týždni -0.0824	0,6218	0,6396
Pacienti neužívatelia OCS na BSC (vysadili OCS 28. týždeň)	0.8455	0	N/A	0,8455

Zdroj: [2, model]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie disutilít pre exacerbácie **akceptujeme**. Nastavenie úpravy utilít pomocou kohort veku **akceptujeme**, hoci preferujeme úpravu pre každý rok.

Nastavenie utilít pre stavy **neakceptujeme**. Vysvetlenie nasleduje:

Disutility plynúce z nežiadúcich účinkov užívania OCS sú už zahrnuté v základnej utilite ako vyplývajú zo štúdií. Ich hodnoty sú aj nižšie rádovo o tie isté hodnoty, ktoré DR aplikuje, ako disutility pre užívanie OCS. Aplikovať nižšie utility na stavy s užívaním OCS a ešte aplikovať disutility ako navrhuje DR by bolo dvojitým započítaním negatívneho efektu OCS na kvalitu života. Riešením je buď neaplikovať disutility plynúce z nežiadúcich účinkov, alebo použiť pre všetky stavy rovnakú utilitu a disutility aplikovať.

Hodnota utility pre stav s BEN pred zhodnotením liečby v 16. týždni (stav 1) nemá dôvod byť iná, ako hodnota utility stavu bez BEN, alebo bez efektu BEN (stavy 3 a 6). Použiť pre stav 1 vyššiu hodnotu by znamenalo, že pacienti, ktorým ešte liečba nezabrala majú vyššiu kvalitu života, ako pacienti, ktorým liečba nezabrala. Takéto nastavenie je nezmyselné.

Preferované nastavenie NIHO:

Neaplikovať disutility plynúce z nežiadúcich účinkov užívania OCS. Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o +14 442 €/QALY.

Aplikovať rovnakú hodnotu utility pre stav 1, ako je použitá pre stavy 3 a 6. Teda hodnotu 0,7220. Samotná táto zmena ovplyvnila ICER o +699 €/QALY.

5.2.6. Náklady

DR použil náklad na balenie lieku Fasentra na úrovni maximálnej ceny v lekárni, čo predstavuje sumu 2105,64 €, ktorú DR odvodzuje od ÚUC o ktorú žiada. DR neaplikuje náklad za administráciu lieku.

DR aplikuje náklad pri exacerbácii:

- Na dočasné navýšenie dávky CS: 26,46 €, DR nepoužil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.
- Na návštevu pohotovosti: 15,35 €, použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.
- Hospitalizácia pri kontrolovanej astme: 414,36 €, nepoužil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.
- Hospitalizácia pri nekontrolovanej astme: 454,87 €, nepoužil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.

Ďalej:

- DR aplikuje náklad na ročné výdavky na nežiadúce účinky plynúce z užívania OCS na 2968,01 € pred zhodnotením v 28. týždni a 1847,81 po zhodnutí v 28. týždni.
- DR aplikuje náklad 23,7 € ako iné ročné náklady pre pacientov s intervenciou (DR uvádza na kontrolovanú astmu) a 32,98 € pre pacientov s BSC (DR uvádza, že na nekontrolovanú astmu).
- DR aplikuje priemernú dennú dávku OCS pred zhodnotením v 28. týždni rovnako pre všetky stavy na 14,73 mg.
- DR aplikuje cenu za mg OCS vo výške 0,019 €.
- DR aplikuje redukciu dávky OCS o 57,75% v 28. týždni u pacientov s odpoveďou na BEN a o 20,48% v 28. týždni u ostatných pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia údajov:

Nastavenie **akceptujeme s výhradou**.

DR predpokladá, že všetci pacienti, ktorí neužívajú BEN nemajú kontrolovanú astmu. Tento predpoklad je neodôvodnený a preto nie je odôvodnené aplikovať iný náklad na pacientov s BEN a pacientov bez BEN. Vzhľadom k tomu, že úprava výrazne neovplyvňuje výsledok postupu DR sme akceptovali s výhradou.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý funguje štandardne. Výsledok sa prepočítava automaticky bez použitia makra.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Základný scenár predložený DR predpokladá ICUR 36 683 € / 1 QALY. Podrobnosti sú uvedené nižšie (viď Tabuľka 16).

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR

	Náklady	QALY
Fasenra	72938,26 €	9,71
BSC	26620,46 €	8,44
rozdiel	46317,84 €	1,26
Výsledný ICER	36683 € / 1 QALY	

Zdroj: [2]

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Boli upravené prechodové pravdepodobnosti na základe ročnej miere exacerbácií astmy podľa štúdií SIROCCO a CALIMA, vid' časť 5.2.3.
- Bol upravený podiel pacientov, ktorí v 16. týždni odpovedali na liečbu, vid' časť 5.2.3.
- Bol upravený podiel pacientov, ktorí v 28. týždni prestali užívať OCS, vid' časť 5.2.3.
- Bol upravený ročný podiel pacientov, ktorí prerušia liečbu BEN, vid' časť 5.2.3.
- Boli upravené hodnoty utility pre stav 1 a neboli aplikované disutility za užívanie OCS, viac stať 5.2.5.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 17), BEN dosahuje ICUR voči BSC na úrovni **90 739 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (HDP na obyvateľa za rok 2020 je 16 867,96 €, prahová hodnota je ■■■ €/ 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Fasentra maximálne vo ■■■, čo znamená zľavu ■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 105,64 €.

Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	Náklady	QALY
Fasentra	■■■	■■■
BSC	■■■	■■■
rozdiel	■■■	■■■
Výsledný ICER	90739 €/ 1 QALY	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s ■■■ v kontexte stanovenia mortality špecifickej pre astmu, ktorá bola diskutovaná v bode 5.2.4.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 18: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	■■■
Stredná	■■■
Vysoká	■■■

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model s dátami zo štúdií ZONDA, CALIMO a SIROCCO a s dátami, ktorých pôvod nebol dohľadateľný. V predložennom základnom scenári sme identifikovali niekoľko nedostatkov, ktoré zvýhodňovali BEN voči jeho komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, aj na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

BEN preukázal klinický prínos voči BSC vo výške ■■■ QALY. BEN dosahuje voči BSC ICUR vo výške 90 739 € / 1 QALY. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť

maximálna výška UZP za jedno balenie Fasenra maximálne vo výške ■■■, čo znamená zľavu ■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 105,64 €.

Výsledok je spojený s ■■■, najmä z dôvodu stanovenia mortality špecifickej pre astmu. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame ■■■

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, a ak by došlo k zúženiu indikačného obmedzenia pre súlad s § 1 ods. 2 vyhlášky 422/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Fasenru v roku 2025 vo výške ■■■ € (pri scenári predpokladajúcom zníženia počtu pacientov odhadnutom DR na 40%) a vo výške ■■■ € (pri scenári predpokladajúcom zníženia počtu pacientov odhadnutom DR na 90%). **Odhad dopadu na rozpočet je zaťažený veľkou neistotou plynúcou z počtu pacientov, ktorým bude liečba nasadená.**

6.2. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k analýze dopadu zaradenie lieku Fasenra do kategorizácie, ako ho predložil DR vo FER. DR vo FER predpokladá zaradenie BEN k 1.12.2022. DR predpokladá celkový počet pacientov vhodných na liečbu na 1 123 ročne s nárastom o jedného pacienta za rok do počtu 1 127 pacientov v roku 2027. Svoj podiel na trhu odhaduje na 168 pacientov v roku 2023 s postupným nárastom na 304 pacientov v roku 2027 (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Dopad na rozpočet podľa DR

	2023	2024	2025	2026	2027
odhadovaný počet pacientov	168	191	225	270	304
náklad na SOC pred zavedením BEN	623,717 €	1,775,863 €	2,929,238 €	4,083,178 €	5,237,784 €
náklad na SOC po zavedení BEN	530,426 €	1,497,681 €	2,436,128 €	3,334,132 €	4,193,282 €
odhadovaná spotreba balení	1,092	3,256	5,772	8,768	12,226
náklad na BEN	1,319,304 €	3,933,991 €	6,973,465 €	10,592,853 €	14,771,133 €
dopad podľa roku	1,226,013 €	2,429,796 €	2,824,546 €	3,363,452 €	3,882,824 €
dopad kumulatívne	1,226,013 €	3,655,809 €	6,480,355 €	9,843,807 €	13,726,631 €

Zdroj: [2]

Vyjadrenie NIHO:

- DR vo FER nevysvetľuje podrobnosti výpočtu počtu balení. Počty sú neodôvodnene vysoké.
- DR vo FER nevysvetľuje výpočet nahrádzanej liečby SOC.
- DR vo FER nevysvetľuje, ako vypočítal náklad na BEN, nakoľko súčin počtu ním odhadovaných spotrebovaných balení a ceny, o ktorú žiada je výrazne vyššia, ako tá ktorú uvádza (v roku 2027 je to 25 743 555 € vs. 14 771 133 €).

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

- DR predpokladaný počet pacientov je zaťažený neistotou (viď 3.1.1). Napriek tomu ho NIHO akceptuje s vyjadrením neistoty.

- NIHO predpokladá zaradenie lieku k 1.4.2023.
- NIHO predpokladá, že celkovo 77.93% pacientov, ktorí sa liečili BEN budú po 16 týždňoch pokračovať v liečbe. Odpoveď na liečbu zo štúdie ZONDA je 77,93%.
- NIHO predpokladalo, že každý rok ukončí liečbu 10,2%. Ročná miera prerušenie liečby z iných príčin, ako účinnosti je 10,2%.
- NIHO predpokladá, že pacientom je liečba nasadzovaná rovnomerne v priebehu celého prvého roku liečby, teda že v každom mesiaci je liečba novo nasadená rovnakému počtu pacientov.
- NIHO pre zjednodušenie nepočíta so sumou nahrádzanej liečby. Nahrádzaná liečba predstavuje OCS. Jednotková cena OCS je veľmi nízka a pri odhadovaných počtoch pacientov jej cena zodpovedá nákladom iba v stovkách €.
- NIHO predpokladá nákladovo efektívnu úhradu pre BEN (viď 5.4).

Vzhľadom k navrhovanej úprave indikačného obmedzenia NIHO predpokladá nižší podiel pacientov v porovnaní s predpokladom DR.

NIHO pripravilo dva scenáre s počtom pacientov zodpovedajúcim 40% a 90% počtu, ktoré predpokladal DR. Odhad dopadu na rozpočet je zaťažený veľkou neistotou plynúcou z počtu pacientov, ktorým bude liečba nasadená.

Dopad na rozpočet pri predpoklade 40% pacientov z počtu, ktorý predpokladal DR je vo výške ■■■ € (Tabuľka 20). Dopad na rozpočet pri predpoklade 90% pacientov z počtu, ktorý predpokladal DR je vo výške ■■■ € (Tabuľka 21). Dopady za prvé 3 roky od zaradenia do ZKL viď Tabuľka 22.

Tabuľka 20: Dopad na rozpočet podľa NIHO pri 40% počtu pacientov odhadovaných DR.

	2023	2024	2025	2026	2027
odhadovaný počet pacientov	67	76	90	108	122
odhadovaná spotreba balení	171	404	464	568	660
náklad na BEN	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO

Tabuľka 21: Dopad na rozpočet podľa NIHO pri 90% počtu pacientov odhadovaných DR.

	2023	2024	2025	2026	2027
odhadovaný počet pacientov	151	172	203	243	274
odhadovaná spotreba balení	384	910	1050	1284	1487
náklad na BEN	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO

Tabuľka 22: Dopad na rozpočet podľa NIHO na 1. - 3. rok po zaradení do ZKL

	1. - 12. mesiac po zaradení do ZKL	13. - 24. mesiac po zaradení do ZKL	25. - 36. mesiac po zaradení do ZKL
40% pacientov, ktoré odhadol DR	■■■	■■■	■■■
90% pacientov, ktoré odhadol DR	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO

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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
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)

Z klinických dát plynie klinický prínos BEN oproti BSC bez identifikovaných výrazných strát na zdraví. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborníci čelia dileme, ktorú by mohol BEN adresovať. Pacienti relatívne stabilný na OCS čelia množstvu nežiadúcich účinkov OCS, ale pri ich stabilite nie sú indikovaní na biologickú liečbu. Ošetrojúci lekár čelí dileme, či znižovať OCS a tým riskovať exacerbáciu astmy, po ktorej by pacientom mohla byť indikovaná biologická liečba.

Klinický odborník neidentifikoval ďalšie špecifické výzvy BEN pre profesionálne hodnoty. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovanie BEN na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie BEN ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

BEN patrí do skupiny biologickej liečby a je podávaný subkutánnou injekciou. Prvá aplikácia prebieha z rúk zdravotníckeho pracovníka, ďalšie aplikácie sú možné po zaškolení aj samotným pacientom.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa má zhodnotiť hladina eozinofilov v krvi pri užívaní OCS a pred začatím ich užívania. BEN má byť preskripčne obmedzený na pneumológa a alergológa. Podľa klinického odborníka by mal liečbu indikovať pneumológ, alebo imunoalergológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientska organizácia Asthma UK v čase hodnotenia nebola schopná získať pohľad pacientov užívajúcich BEN. Asthma UK očakáva od BEN, že zvýši dostupnosť modernej liečby pre pacientov s astmou.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Klinický odborník, ani pacientska organizácia Asthma UK neidentifikovali aspekty, ktoré by viedli k nerovnosti v prístupe k terapii.

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

Pacientska organizácia Asthma UK očakáva zvýšenie kvality života. Pacienti sa vyjadrovali, že s biologickou liečbou boli schopní konečne vyjsť von v lete bez výrazných obáv.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neidentifikovali sme špecifické aspekty liečby, ktoré by ovplyvňovali komunikáciu medzi doktorom a pacientom.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

BEN sa má podávať dospelým pacientom. V prípade tehotenstva má byť BEN podávaný iba po zvážení potenciálneho rizika pre plod a rizika plynúceho z vysadenia pre matku. Monoklonálne protilátky podliehajú transportu cez placentu v lineárnej miere s postupom gravidity. Je teda potenciálne možné, že expozícia plodu je vyššia v priebehu 2. a 3. trimestra gravidity [13].

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 volby 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.

Autori

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár
1. Autor: MUDr. Matej Palenčár
2. Autor: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Podpora

Interná kontrola: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.
Klinický odborník: Odborník A: ■■■
Pacientske organizácie: Asthma UK, vyjadrenie pre anglický NICE

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

Palencar M., Stanak M.; Liečivo Fasentra (benralizumab) na liečbu ťažkej prieduškovej astmy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 8; 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). 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] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (prístupné dňa 17.05.2022 z odkazu: <https://ginasthma.org/>)
- [2] Farmakoekonomický rozbor lieku Fasentra, portál kategorizácie ID návrhu 24000, 24001, prístupné dňa 19.5.2022 z odkazu <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAttachment/80816>
- [3] Augusto A Litonjua, MD: Risk factors of asthma; In: *UpToDate*, (Accessed on May 19, 2022) https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma?search=asthma%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1#H32
- [4] Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Weiss ST. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Oct 27;12(10):e0186657. doi: 10.1371/journal.pone.0186657. PMID: 29077711; PMCID: PMC5659607.
- [5] Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1031-5. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.028. Epub 2007 Oct 24. PMID: 17919705.
- [6] Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, Peters JM. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 15;174(10):1094-100. doi: 10.1164/rccm.200605-722OC. Epub 2006 Sep 14. PMID: 16973983; PMCID: PMC2648110.
- [7] Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 15;191(2):168-76. doi: 10.1164/rccm.201406-1108OC. PMID: 25387276; PMCID: PMC4347433.
- [8] Christopher H Fanta: Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis In: *UpToDate*, (Accessed on May 19, 2022) https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-adolescents-and-adults-evaluation-and-diagnosis?search=asthma%20course&topicRef=521&source=related_link#H28
- [9] Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1414-22. doi: 10.1056/NEJMoa022363. PMID: 14534334.
- [10] World health ranking: <https://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/asthma/by-country> (prístupné dňa 19.5.2022)
- [11] Global Health Data Exchange; prístupné dňa 19.5.2022 z odkazu: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- [12] Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2022, prístupné dňa 20.05.2022 z odkazu: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>
- [13] SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Fasentra, stiahnutelné dňa 20.5.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_sk.pdf
- [14] SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Xolair, stiahnutelné dňa 23.5.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_sk.pdf
- [15] SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Dupixent, stiahnutelné dňa 23.5.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_sk.pdf
- [16] SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Nucala, stiahnutelné dňa 23.5.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_sk.pdf
- [17] SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Cinqaro, stiahnutelné dňa 23.5.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaro-epar-product-information_sk.pdf
- [18] European medicine agency (EMA): Fasentra; prístupné dňa 23.5.2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasentra#overview-section>
- [19] National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma; prístupné dňa 24.5.2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/chapter/1-Recommendations>
- [20] Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL: Fasentra; stiahnutelné dňa 24.5.2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=564165104>
- [21] Štúdia CALIMA: FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27609406.
- [22] Štúdia SIROCCO: Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-

dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27609408.

[23] Štúdiá ZONDA: Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501. Epub 2017 May 22. PMID: 28530840.

[24] Štúdiá ANDHI: Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG; ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):260-274. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8. Epub 2020 Dec 22. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 25;: PMID: 33357499.

[25] Caminati, M., Senna, G., Stefanizzi, G. et al. Drop-out rate among patients treated with omalizumab for severe asthma: Literature review and real-life experience. *BMC Pulm Med* 16, 128 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0290-5>, stiahnutelné dňa 23.11.2022 z odkazu: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0290-5#citeas>

[26] Braunstahl G.-J. et al.: The eXpeRIence registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma, *Respiratory medicine* VOLUME 107, ISSUE 8, P1141-1151, AUGUST 01, 2013 Published:May 30, 2013DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.017>, stiahnutelné dňa 23.11.2022 z [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(13\)00167-4/fulltext#relatedArticles](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(13)00167-4/fulltext#relatedArticles)

[27] NICE; Single Technology Appraisal Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma [ID1129] Committee Papers, 2019, stiahnutelné dňa 23.11.2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/evidence/appraisal-consultation-1-committee-papers-pdf-6715489645>

[28] National Review of Asthma Deaths. Why asthma still kills. Stiahnutelné dňa 23.11.2022 z odkazu: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/868/download?token=3wikiuFg>

[29] British Thoracic Society: Adult Asthma Audit Report 2016, stiahnutelné dňa 23.11.2022 z odkazu: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/audit-reports/adult-asthma-2016/>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo benralizumab (liek Fasentra) na liečbu ťažkej astmy

<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 pre 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>.</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	primár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" 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):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
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. Zlepšenie kvality života, stabilizáciu klinického stavu a neprítomnosť opakovaných exacerbácií zákl. ochorenia 2. Neprítomnosť exacerbácií, neprítomnosť podávania systémovej kortikoterapie 3. Áno, pre liečbu pacientov s refraktérnou eozinofilnou astmou bronchiale
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	1. V úvode do 60 pacientov 2. Určené pre pacientov so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobou pôsobiacimi β-agonistami

vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	NA
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Vyšetrenie PLD- špecialista pneumológ alebo imunoalergolog, klin stav a albor. Vyš. FVP, nastavenie na liečbu monitoring 2. Dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab 3. Áno pre liečbu astmy bronchiale 4. Systémové kortikoidy
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Pneumolog alebo imunoalergolog, individuálny prístup k pacientovi, podľa klin. stavu ako aj labor. výsledkov
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nemám vedomosti
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?	Prínos pre zlepšenie kvality života pacientov
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Pneumolog alebo imunoalergolog
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Zlepšenie kvality života pacientov s ťažkou eozinofilnou astmou bronchiale • Zníženie počtu exacerbácií zákl. ochorenia • Zlepšenie funkcie pľúc • Zníženie príznakov astmy • Indikácia aj pre rizik. skupiny pacientov 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníka, v ktorom by deklaroval prítomnosť akéhokoľvek konfliktu záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie a výzva

S DR sme v procese hodnotenia liečiva BEN v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť, NIHO bola spracovaná 1 výzva na doplnenie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva MZ na doplnenie

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 19.07.2022	Dátum odpovede: 27.07.2022	
DR sa neporovnal so všetkými relevantnými komparátormi. Bol vyzvaný na doplnenie svojej žiadosti o relevantných komparátorov DUP, MEP a OMA.	DR uviedol, že uvedené liečivá nie sú relevantnými komparátormi. Svoje tvrdenie podporuje stanoviská Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti a Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie podľa ktorých má molekula BEN osobitné postavenie a je vhodná práve pre pacientov, ktorí užívajú OCS.	Odpoveď neakceptujeme. Rozumieme klinickej indikácii a potrebe, ktorú vyjadrili odborné spoločnosti, ale povinnosťou DR je porovnať sa s komparátormi, ktoré sú užívané v praxi, ako sú ustanovené zákonom 363/2011 Z.z. a vyhláškou 421/2011 Z.z. Pre splnenie vyššie uvedených kritérií bude nutné zúžiť indikačné obmedzenie lieku Fasentra.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 19.09.2022	Dátum odpovede: 25.10.2022	
Návrh na zúženie indikačného obmedzenia tak, aby boli na liek Fasentra indikovaní pacienti s hodnotou eozinofilou $\leq 0,3 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní OCS. Uvedená formulácia bola konzultovaná so zástupcami odborných spoločností. Pokryla by klinickú potrebu pacientov, ktorí pri súčasnom nastavení nedosiahnu na biologickú liečbu z dôvodu nízkej eozinofílie pri OCS.	DR predložil stanovisko predsedníčky odbornej pracovnej skupiny pre respiračné lieky a antituberkulotiká, podľa ktorej je v indikačnom obmedzení prítomnosť podmienky hladiny eozinofilov $\leq 0,3 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní pred začatím liečby OCS nezmyselná.	Odpoveď neakceptujeme, nakoľko podmienkou, ktorá by umožňovala Fasentre neporovnávať sa s ostatnými biologickými liečbami je definovaná hodnotou eozinofilou $\leq 0,3 \cdot 10^9/L$ pri ≥ 1 meraní v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní OCS.