

Liečivo fludrokortizón (Zonta) na liečbu pacientov s Addisonovou chorobou a pacientov s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

29299

ATC skupina:

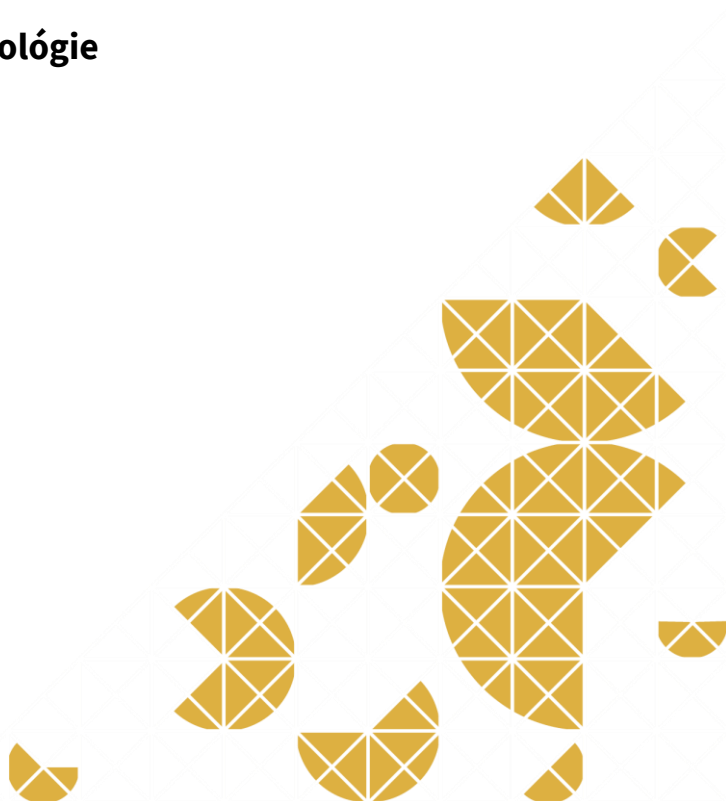
H02AA02

ŠÚKL kód:

3662E

Publikované dňa:

20.09.2024

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: ZHL94

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritériá	8
2. Metóda	9
2.1. Výskumné podotázky	9
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	9
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	11
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	11
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	12
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	12
3.4. Opis intervencie (B0001)	13
3.5. Registrácia technológie (A0020)	13
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	13
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	13
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	13
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	14
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	15
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	15
4.2. Výsledky účinnosti	15
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	15
4.4. Výsledky bezpečnosti	15
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	15
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	16
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	16
5.2. Hodnotenie výsledkov CMA (E0006)	17
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	17
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	18
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	18
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	19
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	20
7.1. Etická analýza	20
7.2. Organizačné aspekty	21
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	21
7.4. Právne aspekty	21
8. Zdroje	23
9. Apendix	25
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	25
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	25

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	8
Tabuľka 2: Počet pacientov s PAI a CAH liečených liekom Florinef v roku 2023 a liekom Cortineff v rokoch 2022 a 2023	14
Tabuľka 3: Výsledky CMA predloženej DR	17
Tabuľka 4: Výsledky CMA podľa NIHO	17
Tabuľka 5: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	17
Tabuľka 6: Výpočet pacientov vhodných na liečbu liekom Zonta na Slovensku	18
Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	19

Použité skratky

AAI	Akútna adrenálna nedostatočnosť, z angl. Acute Adrenal Insufficiency
ACTH	Adrenokortikotropný hormón
APS	Polyglandulárny autoimunitný syndróm
BIA	Analýza dopadu na rozpočet, z angl. Budget Impact Analysis
CAH	Kongenitálna adrenálna hyperplázia, z angl. Congenital Adrenal Hyperplasia
CMA	Analýza minimalizácie nákladov, z angl. Cost-minimization Analysis
DR	Držiteľ registrácie
END	Endokrinológ
ENP	Detský endokrinológ
ES	Endokrinná spoločnosť, z angl. Endocrine Society
FER	Farmako-ekonomický rozbor
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
p.o.	Perorálne
PAI	Primárna adrenálna nedostatočnosť (Addisonova choroba), z angl. Primary Adrenal Insufficiency
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Zonta v indikácii liečby pacientov s Addisonovou chorobou a kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou, **pokiaľ**:

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne **27,79 €** za balenie, čo zodpovedá **65 %** zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a požadovanej výške úhrady vo výške 79,40 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia minimalizácie nákladov je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., preto nenavrhuje požadovať od DR dodatočnú zľavu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Addisonova choroba (primárna adrenálna nedostatočnosť, PAI) je zriedkavé chronické endokrinologické ochorenie, pri ktorom sú obe nadobličky poškodené a neprodukujú dostatok hormónov kortizolu a aldosterónu. K symptómom PAI patrí zvýšená únava, slabosť, bolesti svalov, hypotenzia, nechutenstvo, bolesti brucha, chudnutie, depresia a úzkosť. Liečba je zameraná na substitúciu hormónov, čím sa predchádza akútnej adrenálnej nedostatočnosti, čo je život ohrozujúci stav. Pacienti užívajú substitučnú liečbu doživotne a pri adekvátnej liečbe nemusia byť významne ovplyvnená dĺžka života.
- Kongenitálna adrenálna hyperplázia (z angl. Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH) je označenie pre genetické ochorenia, pri ktorých sú prítomné mutácie génov pre enzýmy (najčastejšie 21-hydroxyláza) nevyhnutné na produkciu glukokortikoidov, mineralokortikoidov a pohlavných steroidov nadobličkami. Pri klasickej CAH pri nedostatočnej produkcii mineralokortikoidov môže dochádzať k závažnej strate soli (tzv. salt-wasting), ktorá môže viesť k zvýšenej novorodeneckej morbidite a mortalite. Liečba je zameraná na substitúciu hormónov kortizolu a aldosterónu a pacienti musia mať dostatočný príjem soli.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **fludrokortizón (Zonta)**
- Komparátorom je:
 - **fludrokortizón (Cortineff)**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Predmetom hodnotenia je porovnanie liekov s rovnakým liečivom, preto považujeme ich účinnosť za podobnú a nie je potrebné preukázať prínos intervencie voči komparátoru.

Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-minimization Analysis, CMA) a jej limitácie

- **DR predložil CMA fludrokortizónu voči prednizónu, čo však neakceptujeme a za komparátor považujeme liek Cortineff s rovnakou účinnou látkou (fludrokortizón). Podrobná diskusia k výberu komparátora je v kapitole 3.8.**
- **Pri navrhovanej úhrade DR 79,40 €/balenie lieku Zonta je úhrada za štandardnú dávku liečiva (ŠDL) 0,1 mg Zonta vo výške 0,794 €. Úhrada za ŠDL 0,1 mg Cortineff je vo výške 0,2780 €. Pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti môže byť úhrada za ŠDL Zonta maximálne vo výške 0,2779 €; teda úhrada za jedno balenie lieku Zonta môže byť maximálne vo výške **27,79 €**, čo predstavuje zľavu **65,0 %** oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 79,40 €.**
- Pre úplnosť uvádzame, že v súčasnosti je liek Zonta hradený všetkými ZP nad rámec kategorizácie, výška úhrady predstavuje 27,80 €/balenie v ZP Dôvera a VŠZP a 28,54 €/balenie v ZP Union.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Zonta pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške 96-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Zonta s úsporou vo výške 35 €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu patientskej populácie.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	03.08.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	26.09.2023
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Vydanie NIHO hodnotenia	20.09.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	51 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	358 dní

¹ Zákonomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva fludrokortizón v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s Addisonovou chorobou a kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa fludrokortizón zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva fludrokortizón?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Addisonova choroba <ul style="list-style-type: none"> ◦ MKCH-10²: E27.1 • Kongenitálna adrenálna hyperplázia <ul style="list-style-type: none"> ◦ MKCH-10: E25.0 <p>Populácia podľa ŠÚKL³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba pacientov s Addisonovou chorobou a kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba pacientov s Addisonovou chorobou a kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou.
Intervencia (z angl. I ntervention)	Fludrokortizón
Komparátor (z angl. C ontrol)	Liek s rovnakou účinnou látkou - fludrokortizón
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	N/A
Klinická účinnosť	N/A
Bezpečnosť	N/A
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	N/A
Klinická účinnosť	N/A
Bezpečnosť	N/A
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, analýza minimalizácie nákladov, dopad na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje.
Etické, organizačné, sociálnopacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, analýza minimalizácie nákladov, dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Endokrinná spoločnosť (z angl. Endocrine Society, ES) a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 5.9.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 19.9.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

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. Farmaceutické spoločnosti 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie

Addisonova choroba [1, 2]

Addisonova choroba alebo primárna adrenálna nedostatočnosť (z angl. Primary Adrenal Insufficiency PAI) je zriedkavé chronické endokrinologické ochorenie, pri ktorom sú obe nadobličky poškodené a neprodukujú dostatok hormónov kortizolu a aldosterónu. Deštrukcia nadobličiek môže byť spôsobená tumormi, metastatickým infiltračným a radiačným poškodením, porúrazovým krvácaním do nadobličiek, operačnými zákrokmi, ťažkými infekciami, septickými stavmi, chronickými mykotickými infekciami, v novorodeneckom období obojstranným krvácaním do nadobličiek a časté je autoimunitné poškodenie (napr. polyglandulárny autoimunitný syndróm, APS).

Kongenitálna adrenálna hyperplázia [3, 4]

Kongenitálna adrenálna hyperplázia (z angl. Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH) je označenie pre genetické ochorenia, pri ktorých sú prítomné mutácie génov pre enzýmy nevyhnutné na produkciu glukokortikoidov, mineralokortikoidov a pohlavných steroidov nadobličkami. Najčastejším dôvodom CAH je nedostatok enzýmu 21-hydroxyláza. Ochorenia sa rozdeľujú na klasickú a neklasickú CAH.

Závažnosť a symptómy

Addisonova choroba [1]

K symptómom PAI patrí zvýšená únava, slabosť, bolesti svalov, hypotenzia, nechutenstvo, bolesti brucha, chudnutie, hyperpigmentácia (95 % pacientov, v dlaňových ryhách, v oblastiach zvýšeného tlaku, ako sú kĺby a záhyby kože, jazvách, na bradavkách, v axilárnej a perineálnej oblasti, slizničné hyperpigmentácie, tzv. „grafitové škrvy“, sú na perách, ďasnách a bukálnej sliznici), depresia a úzkosť. U žien môže byť prítomná strata axilárneho a pubického ochlpenia.

Laboratórne býva prítomná hyponatrémia, hyperkalémia, zmeny v krvnom obraze (anémia, eozinofília, lymfocytóza), menej často hypoglykémia a hyperkalcémia.

Chronické ochorenie môže prejsť do akútnej adrenálnej nedostatočnosti (z angl. Acute Adrenal Insufficiency, AAI) alebo tzv. Addisonovej krízy, čo je život ohrozujúci stav. Prejavuje sa výraznou svalovou slabosťou, ťažkou adynamiou vedúcou až k parézam končatín, akútnymi brušnými príznakmi (bolesti brucha, nauzea, vracanie, hnačka), hypotenziou, hypovolémiou, hyponatrémiou, obehovým zlyhaním, príznakmi šoku, tachykardiou, poruchami srdcového rytmu pri hyperkalémii a acidóze, horúčkou. Typickým klinickým nálezom chronickej AI je postupujúca slabosť, únavnosť, nechutenstvo, chudnutie, nauzea, bolesti brucha, hnačky, zvýšená chuť na soľ.

Kongenitálna adrenálna hyperplázia [4]

Pri klasickej CAH pri nedostatočnej produkcii mineralokortikoidov môže dochádzať k závažnej strate soli (tzv. salt-wasting), ktoré môže viesť k zvýšenej novorodeneckej morbidite a mortalite. Dochádza k akumulácii kortizolových prekursorov a významnému zvýšeniu produkcie androgénov. Nadbytok fetálnych androgénov vedie k virilizácii pri pôrode. Miernejšie insuficiencie vedú k excesívnemu účinku hormónov v detstve alebo puberte, prípadne ovplyvňujú ovuláciu a fertilitu v dospelosti. Pri neklasickej CAH môžu byť pacienti asymptomatickí.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Addisonova choroba [1, 5]

- Postavená na laboratórnom dôkaze zníženej funkčnej kapacity kôry nadobličiek.
- Na potvrdenie diagnózy používame krátky kortikotropínový stimulačný test - podanie 250 µg kortikotropínu i. v. ako bolusová injekcia, s meraním hladiny kortizolu pred podaním, 30 a 60 minút po podaní kortikotropínu. Vrcholová kortizolémia pod 500 nmol/l poukazuje na adrenálnu nedostatočnosť.
- Prínosné môže byť stanovenie renínu a aldosterónu (zvýšená plazmatická renínová aktivita alebo hladinu renínu v kombinácii s (neadekvátne) normálnou alebo nízkou koncentráciou aldosterónu, hlavne vo včasnej fáze vývoja PAI, keď môže deficit mineralokortikoidov prevládať a môže byť jediným znakom. Nachádzame.
- Diagnóza Addisonovej choroby je vysoko pravdepodobná pri hladine kortizolu v sére < 140nmol/l v kombinácii s ACTH⁴ v plazme > 2 násobok horného rozmedzia normy.
- Autoimunitnú etiológiu potvrdzuje pozitívna protilátok proti 21-hydroxyláze.
- Vyšetrenie zobrazovacími technikami pri potvrdení laboratórnymi technikami väčšinou nie je potrebné, CT⁵ vyšetrenie oblasti žalúdka kontroluje veľkosť nadobličiek a hľadá ďalšie problémy.

Kongenitálna adrenálna hyperplázia [6]

- Prenatálne testovanie – vyšetrenie hladiny 21-hydroxylázy zo vzorky z plodovej vody alebo z placenty pri podozrení na možné CAH.
- Testovanie novorodencov – súčasťou novorodeneckého skríningu aj na Slovensku. Pri skríningu sa stanovuje 17-hydroxyprogesterón (17-OHP) zo suchej kvapky krvi. Falošne pozitívny skríning CAH sa môže vyskytnúť u predčasne narodených detí [7]. U dievčat môže byť pri atypickom výzore genitálií potrebný genetický test.
- Testovanie detí a dospelých – pri podozrení CAH na základe vyšetrenia krvného tlaku a tepu je potrebné komplexné vyšetrenie hormónov a elektrolytov z krvi a moču. Použité môže byť aj röntgenové vyšetrenie (dieťa s CAH môže mať viac vyvinuté kosti ako je adekvátne veku) a na potvrdenie diagnózy genetické testovanie.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba PAI a CAH [5, 6, 8]:

- náhrada kortizolu liečivami hydrokortizón, prednizolón, metylprednizón, prednizón,
- náhrada aldosterónu liečivom fludrokortizón(-acetát).

Pacienti musia dbať na dostatočný príjem soli, obzvlášť pri fyzickej aktivite alebo tráviacich ťažkostiach.

Pacienti musia byť oboznámení s potrebou zvýšenia dávok liekov v prípade zvýšenej záťaže, pri ochoreniach a infekciách alebo pred chirurgickými zákrokmi na predchádzanie AAI. Pacienti musia lieky užívať celý život

⁴ ACTH – adrenokortikotropný hormón

⁵ CT – počítačová tomografia, z angl. Computed Tomography

a vynechanie dávky lieku môže viesť k ohrozeniu zdravia a života pacienta. Pacienti by mali mať k dispozícii glukokortikoidnú injekciu a byť poučení ako ju v prípade mimoriadnej situácie aplikovať.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Fludrokortizón-acetát je derivát hydrokortizónu s veľmi silným mineralokortikoidným a silným glukokortikoidným účinkom. Používa sa najmä na substitučnú liečbu mineralokortikoidov [9].

Dávkovanie [9]:

- PAI – doplnok k liečbe glukokortikoidmi pri nedostatočne kontrolovanej rovnováhe elektrolytov je odporúčaná denná dávka 0,1 mg (rozmedzie 0,05 až 0,2 mg) perorálne (p.o). U pacientov s hypertenziou sa zvyčajne odporúča denná dávka 0,05 mg p.o.
- CAH: denná dávka 0,1 - 0,2 mg p.o.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Zonta bol registrovaný Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) 05/2023 s registračným číslom 56/0135/23-S [10].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Zonta nie je v súčasnosti kategorizovaný a o kategorizáciu predtým nežiadal. V súčasnosti je liek Zonta uhrádzaný zdravotnými poisťovňami (ZP) nad rámec kategorizácie [11, 12, 13].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu cenu lieku vo verejnej lekární za liek Zonta tbl 100x0,1 mg (blis.PVC/PVDC/Al) a zároveň maximálnej výšky úhrady ZP za liek vo výške 79,40 €/balenie. Navrhovaná maximálna cena lieku vo verejnej lekární vychádza z úradne určenej ceny lieku. DR navrhuje plnú úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) [1]. V čase hodnotenia je úhrada ZP za liek Zonta tbl 100x0,1 mg (blis.PVC/PVDC/Al) 27,80 €/balenie v režime úhrady lieku nad rámec kategorizácie [11, 12, 13].

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia [1]:

„Fludrokortizón je indikovaný na liečbu:

- Addisonovej choroby,
- kongenitálnej adrenálnej hyperplázie.

Preskripčné obmedzenie: END (endokrinológ), ENP (detský endokrinológ).“

Požadované indikačné obmedzenie je v súlade s SPC [9].

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantný komparátor lieky s rovnakou účinnou látkou (fludrokortizón). Liek Cortineff (fludrokortizón) je neregistrovaný liek s povolením úhrady nad rámec kategorizácie MZ SR (č. Z61062/2022) od 04/2022 [14] a bol hradený ZP nad rámec kategorizácie aj v čase podania žiadosti DR o kategorizáciu [15]. Liek Cortineff v čase hodnotenia uhrádzajú všetky ZP nad rámec kategorizácie [11, 13, 16]. Podľa Metodického príručky MZ SR môže byť za komparátor považovaný aj liek hradený nad rámec kategorizácie (podľa § 88 zákona 363/2011 Z.z., neregistrovaný či off-label postup), pokiaľ má dostatočné zastúpenie a existuje dostatok klinických dát odôvodňujúcich jeho použitie v klinickej praxi [17]. Podľa dát Národného centra zdravotníckym informácií (NCZI) o spotrebe humánných liekov v Slovenskej republike v roku 2023 a 2022 bol liekom Cortineff liečený relevantný počet pacientov (Tabuľka 2 Tabuľka 2: Počet pacientov s PAI a CAH liečených liekom Florinef v roku 2023 a liekom Cortineff v rokoch 2022 a 2023) [18, 19]. V čase podania žiadosti o kategorizáciu bol nad rámec kategorizácie

hradený aj liek Florinef (fludrokortizón) 100x0,1mg tbl [19], avšak v čase hodnotenia lieku Zonta už nie je hradený ZP.

Tabuľka 2: Počet pacientov s PAI a CAH liečených liekom Florinef v roku 2023 a liekom Cortineff v rokoch 2022 a 2023

Diagnóza	Florinef*	Cortineff	
	Počet pacientov 2022	Počet pacientov 2022	Počet pacientov 2023
PAI (d. g. E27.1)	86	77	100
CAH (d. g. E25)	51	49	53

*nenájdene údaje pre rok 2023

Zdroj: [18, 19]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory liečivá: hydrokortizón, metylprednizón, prednizolón, prednizón.

DR v žiadosti o kategorizáciu predložil porovnanie voči prednizónu. DR sa vo FER odvoláva na slabší mineralokortikoidný účinok (50 mg prednizónu zodpovedá 0,1 mg fludrokortizónu) [1], avšak v prípade dostupnej hradenej liečby fludrokortizónom nepredpokladáme substitučnú liečbu mineralokortikoidov prednizónom. Preto nepovažujeme prednizón za relevantný komparátor.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Predmetom hodnotenia je porovnanie liekov s rovnakým liečivom, preto považujeme ich účinnosť za podobnú a nie je potrebné preukázať prínos intervencie voči komparátoru.

Čas analýzy dát

N/A

4.2. Výsledky účinnosti

N/A

4.2.1 Mortalita (D0001)

N/A

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

N/A

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

N/A

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

N/A

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

N/A

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

N/A

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

N/A

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. Cost-minimization Analysis, CMA) voči prednizónu. CMA je metóda ekonomického porovnávania intervencií výlučne na základe nákladov, ktoré sú s nimi spojené. V CMA nie sú porovnávané klinické prínosy, pretože je aplikovaný predpoklad, že intervencia má oproti komparátoru lepší alebo podobný medicínsky prínos.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predloženú CMA s porovnaním s prednizónom **neakceptujeme**. Za relevantný komparátor považujeme liek Cortineff, podrobné odôvodnenie je v kapitolách 3.8 a 3.9. CMA sme upravili pre porovnanie nákladov voči relevantnému komparátoru lieku Cortineff. Aplikovali sme len porovnanie nákladov na štandardnú dávku liečiv (ŠDL), vzhľadom na to, že oba lieky obsahujú rovnakú účinnú látku v rovnakej liekovej forme. Ostatné aspekty sa považovali za zhodné pre oba lieky a teda by nemali vplyv na výsledok analýzy. Z dôvodu CMA sa k nerelevantným prvkom analýzy podrobne nevyjadrujeme.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

N/A

5.1.3 Populácia

N/A

5.1.4 Klinická účinnosť

N/A

5.1.5 Údaje o kvalite života

N/A

5.1.6 Klinická bezpečnosť

N/A

5.1.7 Náklady

Jednotkové náklady na lieky

DR v predloženej CMA použil náklady na prednizón podľa úhrad zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného k 1.7.2023 vo výške 6,36 €/balenie a za intervenciu Zonta boli v analýze použité podľa navrhovanej úhrady pre indikácie PAI a CAH 79,40 €/balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme prednizón ako relevantný komparátor, podrobné odôvodnenie je v kapitole 3.9. V CMA sme porovnali liek Zonta voči komparátoru Cortineff podľa úhrady ZP vo verejnej lekárni vo výške 5,56 €/balenie podľa zoznamu liekov hradených ZP nad rámec kategorizácie [11, 13, 16].

Pre úplnosť uvádzame, že v súčasnosti je liek Zonta hradený všetkými ZP nad rámec kategorizácie, výška úhrady predstavuje 27,80 €/balenie v ZP Dôvera a VŠZP a 28,54 €/balenie v ZP Union [11, 12, 13].

5.2. Hodnotenie výsledkov CMA (E0006)

5.2.1 Výsledok CMA predloženej DR

DR v CMA predpokladá, že 0,1 mg fludrokortizónu zodpovedá 50 mg prednizónu [1].

Tabuľka 3: Výsledky CMA predloženej DR

Úhrada za 10 mg prednizónu	0,159 €
Úhrada za 50 mg prednizónu	0,795 €
Navrhovaná úhrada za 0,1 mg fludrokortizónu	0,794 €

Zdroj: [1]

5.2.2 Výsledok CMA podľa NIHO

Pri CMA sa vychádzali z úhrady na štandardnú dávku liečiva (ŠDL), ktorá je pre liečivo fludrokortizón 0,1 mg. Náklady na balenie lieku Cortineff boli prevzaté z údajov ZP Dôvera, VŠZP a ZP Union [11, 13, 16].

Tabuľka 4: Výsledky CMA podľa NIHO

	Intervencia	Komparátor
	Zonta	Cortineff
Vstupné údaje		
Náklady na balenie	79,40 €	5,56 €
Počet ŠDL (0,1 mg)/balenie	100	20
Náklady na ŠDL	0,7940 €	0,2780 €
CMA		
Náklady na balenie	27,79 €	
Náklady za ŠDL	0,2779	
Potrebná zľava z navrhovanej úhrady	65,00 %	

Zdroj: NIHO výpočty

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 5: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom CMA považujeme za nízku a neidentifikovali sme neistotu spojenú s analýzou.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme použitie prednizónu ako nahrádzanej liečby. Predpokladáme, že nahrádzaným bude liek Cortineff. Neakceptujeme počet pacientov liečených liekom Zonta, nakoľko DR vo FER neodôvodnil počet predpokladaných liečených pacientov a tiež vo FER neuvádza penetráciu lieku Zonta. Na základe Metodického príručky MZ SR [20] sme rozdelili populáciu nasledovne:

- o Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL,
- o Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie).

Odvodenie patientskej populácie s PAI a CAH vhodnej na liečbu liekom Zonta na Slovensku je v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Pri analýze dopadu na rozpočet sme aplikovali 100 % penetráciu lieku Zonta na trh s ohľadom na charakter ochorení a nakoľko v prípade hradeného kategorizovaného lieku s rovnakou účinnou látkou predpokladáme jeho uprednostnenie pred predpísaním neregistrovaného nekategorizovaného lieku. Predpokladáme, že liek Zonta by mohol byť kategorizovaný 01/2025.

Tabuľka 6: Výpočet pacientov vhodných na liečbu liekom Zonta na Slovensku

Vstupné údaje		Počet pacientov	Zdroj
Počet obyvateľov SR 2023	5,425 mil.		[21]
Počet živonarodených detí v SR 2023	48 600		[21]
PAI			
Prevalencia	125 : 1 mil.*	678	[1]
vyžaduje liečbu deficiencie aldosterónu (a)	100 %	678	NIHO predpoklad
Incidencia	5 : 1mil	27	[1]
vyžaduje liečbu deficiencie aldosterónu (b)	100 %	27	NIHO predpoklad
CAH			
Prevalencia	1 : 15-tisíc	362	[22]
salt-wasting CAH	67 %	242	[23]
z toho vyžaduje liečbu deficiencie aldosterónu (c)	75 %	182	[24]
Incidencia	1 : 15-tisíc	3	[22]
salt-wasting CAH	67 %	2	[23]
z toho vyžaduje liečbu deficiencie aldosterónu (d)	75 %	2	[24]
PSVL (a + c)		860	
PBVL (b + d)		29	

Vysvetlivky: * 110-140:1 mil.,

Pacienti vhodní na liečbu liekom Zonta sú vyznačení hrubým zvýraznením

Zdroj: NIHO výpočty

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	2025* 0 – 12 mesiacov	2026 13 – 24 mesiacov	2027 25 – 36 mesiacov	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	889	29	29	29	29
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	889	917	946	975
Celkový počet pacientov	889	917	946	975	1004
Náklady na liek Zonta pri požadovanej úhrade (79,40 €/balenie) - hrubý dopad	257 691 €	266 029 €	274 368 €	282 706 €	291 044 €
Náklady na liek Zonta pri nákladovo efektívnej úhrade (27,79 €/balenie) - hrubý dopad	90 192 €	93 110 €	96 029 €	98 947 €	101 865 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (liek Cortineff)	90 224 €	93 144 €	96 063 €	98 983 €	101 902 €
Čistý dopad lieku Zonta pri požadovanej úhrade (79,4 €/balenie)	167 467 €	172 886 €	178 304 €	183 723 €	189 142 €
Čistý dopad lieku Zonta pri nákladovo efektívnej úhrade na základe výsledku NIHO CMA (27,79 €/balenie)	-32 €	-34 €	-35 €	-36 €	-37 €

* predpokladáme kategorizáciu lieku Zonta 01/2025, kalendárne roky korešpondujú s rozhodnými obdobiami

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FER dodaného DR

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo používané na substitučnú liečbu aldosterónu pri ochoreniach ako Addisonova choroba a kongenitálna adrenálna hyperplázia bez výrazných potenciálnych strát na zdraví.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hradené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta prinieslo do procesu poskytovania zdravotnej starostlivosti transparentnosť.

Rovnosť (F0012, G0007)

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hradené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta po dohode úhrady podľa výsledku CMA prinieslo miernu úsporu v rozpočte.

7.2. Organizačné aspekty

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

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hrazené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta neprinieslo zmenu do procesu poskytovania zdravotnej starostlivosti.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liek Zonta by podľa návrhu DR mali predpisovať endokrinológovia alebo detskí endokrinológovia.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hrazené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta nepredstavovalo zvýšené pacientske očakávania od poskytovanej zdravotnej starostlivosti.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hrazené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta neprinieslo zmenu v rovnosti v prístupe k zdravotnej starostlivosti.

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

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hrazené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta nemalo vplyv na každodenný život pacientov.

Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Lieky s liečivom fludrokortizón sú dlhodobo hrazené nad rámec kategorizácie, preto by kategorizovanie lieku Zonta neprinieslo zmenu do procesu komunikácie lekár-pacient.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [9]

Liekom Zonta môžu byť liečení aj pediatrickí pacienti. Pri ich liečbe by dávka lieku Zonta mala byť čo najnižšia a pravidelne prehodnocovaná. Pri liečbe CAH môže byť inhibovaný rast, preto sa pri dlhodobom užívaní má starostlivo sledovať rast a vývoj dojčiat, detí a dospievajúcich.

Pri liečbe liekom Zonta sa môžu vyskytnúť alebo zosilniť psychické poruchy.

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia.

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

Janáková K., Královič N., Palenčár M.: Liečivo fludrokortizón (Zonta) na liečbu pacientov s Addisonovou chorobou a pacientov s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL94; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s 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 v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] DR MAKPHARM d.o.o.; Farmakoekonomický rozbor lieku Zonta; Dostupné 09/2024 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29299>
- [2] Mayo Clinic; Addison's disease; Dostupné 09/2024 z <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/addisons-disease/symptoms-causes/syc-20350293>
- [3] Mayo Clinic; Congenital adrenal hyperplasia; Dostupné 09/2024 z <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/congenital-adrenal-hyperplasia/symptoms-causes/syc-20355205>
- [4] Momodu II, Lee B, Singh G. Congenital Adrenal Hyperplasia. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/>
- [5] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26760044; PMCID: PMC4880116.
- [6] Mayo Clinic; Congenital adrenal hyperplasia; Dostupné 09/2024 z <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/congenital-adrenal-hyperplasia/diagnosis-treatment/drc-20355211>
- [7] Chovancová D.: Novorodenečný skrining na Slovensku; Pediatr. prax, 2007; 1: 13-16; Dostupné 09/2024 z <https://www.solen.sk/storage/file/article/975e9e5648f3b802c524f2510b40af4e.pdf>
- [8] Mayo Clinic; Addison's disease; Dostupné 09/2024 z <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/addisons-disease/diagnosis-treatment/drc-20350296>
- [9] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Zonta; Dostupné 09/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00784131.pdf>
- [10] ŠÚKL; Detail lieku Zonta; Dostupné 09/2024 z https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3659E
- [11] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam zverejnený 02.09.2024; Dostupné 09/2024 z https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/zoznam_nad_ramec_2_sept_2024.zip
- [12] UNION ZP; Súhlas Union zdravotnej poisťovne, a.s. s úhradou nekategorizovaných registrovaných liekov k 30.07.2024; Dostupné 09/2024 z https://www.union.sk/wp-content/uploads/2024/07/Registrovane_Lieky_hradene_nad_ramec_kategorizacie_30-07-2024.pdf
- [13] Dôvera ZP; Lieky na predchádzajúci súhlas; Dostupné 09/2024 z <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [14] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam zverejnený 30.01.2023; Dostupné 09/2024 z https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/zoznam_nad_ramec_30jan2023.zip
- [15] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam zverejnený 12.07.2023; Dostupné 09/2024 z https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/zoznam_nad_ramec_12_jul2023.zip
- [16] Union ZP; Neregistrovane_Lieky_hradene_nad_ramec_kategorizacie_01-08-2024.pdf; Dostupné 09/2024 z https://www.union.sk/wp-content/uploads/2022/10/Neregistrovane_Lieky_hradene_nad_ramec_kategorizacie_01-08-2024.pdf
- [17] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 09/24 z https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx
- [18] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ŠÚKL kódu lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; Dostupné 09/2024 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2022_SUKL.xlsx
- [19] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; Dostupné 09/2024 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx

[20] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 09/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx

[21] ŠÚSR; Demografia: Vývoj počtu obyvateľov SR v roku 2023; Dostupné 09/2024 z <https://shorturl.at/h9xj6>

[22] Merke D, Kabbani M. Congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, management and practical drug treatment. *Paediatr Drugs*. 2001;3(8):599-611. doi: 10.2165/00128072-200103080-00005. PMID: 11577925.

[23] Al-Agha AE, Ocheltree AH, Al-Tamimi MD. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia: a review. *Turk J Pediatr*. 2012 Jul-Aug;54(4):323-32. PMID: 23692712.

[24] Twayana AR, Sunuwar N, Deo S, Tariq WB, Anjum A, Rayamajhi S, Shrestha B. Salt-Wasting Form of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report. *Cureus*. 2022 Aug 9;14(8):e27807. doi: 10.7759/cureus.27807. PMID: 36106234; PMCID: PMC9453870. Dostupné 09/2024 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9453870/>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva fludrokortizón v predmetnej indikácii nekomunikovali.